ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

Présentée au Concours d'Agrégation du 1er mai 1889

(SECTION D'HISTOIRE NATURELLE ET DE PHARMACIE)

GÉNÉRALITÉS SUR LES SIROPS

ET LES MELLITES

PAR

Henri DEVAUX

Docteur ès-Sciences naturelles
Licencié ès-Sciences physiques, Pharmacien de première classe.



PARIS

IMPRIMERIE DES ÉCOLES
HENRI JOUVE
23, Rue Racine, 23

1889

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

Présentée au Concours d'Agrégation du 1er mai 1889

(SECTION D'HISTOIRE NATURELLE ET DE PHARMACIE)

GÉNÉRALITÉS SUR LES SIROPS

ET LES MELLITES

PAR

Henri DEVAUX

Docteur ès-Sciences naturelles
Licencié ès-Sciences physiques, Pharmacien de première classe.

PARIS

IMPRIMERIE DES ÉCOLES
HENRI JOUVE
23, Rue Racine, 23

1889

Juges du Concours

MM. PLANCHON, Président.
A. MILNE-EDWARDS.
BOURGOIN.
MARCHAND.
PRUNIER.
GUIGNARD.
BLEICHER.

Juges suppléants

MM. BOUCHARDAT.
MOISSON.
BEAUREGARD.
CHASTAING.

Secrétaire

M. MADOULÉ.

Candidats

MM. BELZUNG.
BOURQUELOT.
BOUVIER.
HÉRAIL.
DEVAUX.
BRUNOTTE.

GÉNÉRALITÉS SUR LES SIROPS ET LES MELLITES

PRÉLIMINAIRES

Les substances médicamenteuses employées par le pharmacien doivent présenter divers caractères sans lesquels leur emploi serait impossible ou dangereux. Indépendamment d'une activité propre qui leur est avant tout nécessaire, mais que bien souvent il n'est pas facile d'apprécier avec assez de certitude, ces substances médicamenteuses ont besoin :

1° D'être facilement et rigoureusement dosées.

2° D'être faciles à administrer au malade.

Ce sont là les premières conditions, absolument nécessaires, car c'est en les remplissant qu'une substance active devient un médicament. Il en est d'autres qui sont aussi d'ordre essentiellement pratique et se rapportent plus directement à l'art du pharmacien.

3° Le médicament doit être facile à préparer.

4° Il doit se conserver au moins pendant un certain temps sans altération sensible.

Il est peu de substances qui présentent naturellement réunies ces diverses conditions, et c'est même en grande partie de ce fait que résulte la nécessité de l'art pharmaceutique : le pharmacien *prépare* des médicaments. Il prend les matières premières et les amène sous une *forme*

telle que les quatre conditions citées plus haut sont respectées.

Parmi les formes médicamenteuses très diverses que le pharmacien possède, il en est quelques-unes qui présentent une vogue justement méritée ; en première ligne viennent les *sirops*. On désigne sous le nom de sirops des solutions généralement saturées de sucre, possédant une consistance visqueuse et contenant les substances actives à l'état dissous.

Par leur état liquide, les sirops sont faciles à doser. Par leur saveur sucrée, ils sont faciles à administrer. Par la nature de leurs composants, ils sont en général faciles à préparer. Enfin par l'action propre du sucre en solution concentrée, ils conservent le médicament. Examinons de plus près chacune de ces conditions, remplies par les sirops.

1. *Dosage*. — En général, la substance médicamenteuse est présentée dans les sirops dans une proportion telle qu'une pesée très simple, ou même la mesure d'un volume déterminé du médicament, permet d'avoir une quantité rigoureusement déterminée de la substance active. La manipulation est grandement facilitée par l'état liquide, et même, jusqu'à un certain point, par cet état semi liquide, cette viscosité spéciale que présentent toutes les solutions concentrées de sucre. En outre, comme le *titre* des sirops en substance active est en général invariable et bien connu, le médecin peut prescrire un médicament préparé à l'avance et possédant une concentration constante.

2. *Administration*. — La saveur sucrée est en général

aimée de l'homme et des animaux. Cette règle souffre évidemment des exceptions, ou plutôt des restrictions. Par exemple dans certaines maladies, ou chez certains individus bien portants, le goût de tout ce qui est sucré devient désagréable. Mais il est rare que l'intolérance arrive jusqu'au dégoût absolu, et beaucoup de personnes, sans aimer le sucre, l'absorbent sans déplaisir. Les enfants aiment en général beaucoup la saveur du sucre, et cette indication est précieuse pour l'administration des médicaments à cette classe de malades. C'est pourquoi les sirops sont employés à chaque instant pour la médication des enfants.

La saveur sucrée des sirops n'a pas seulement l'avantage de prédisposer le plus souvent le malade à absorber le médicament. Elle masque bien souvent aussi la saveur désagréable de ce médicament lui-même, et n'est jamais masquée par elle. Car c'est un fait très digne d'attention, que le sucre conserve toujours sa saveur spéciale, malgré sa douceur, même en présence de matières douées d'une sapidité beaucoup plus intense (amers, acides, astringents, aromatiques, etc.) Cela résulte sans doute de la localisation de nos sensations gustatives (1). Mais c'est un fait général et important qui certainement est une des causes principales de l'emploi général des préparations sucrées en pharmacie. Comme les sirops joignent à cette saveur agréable une liquidité qui en facilite aussi l'administration, ils remplissent parfaitement la deuxième condition indiquée au début. Du reste le mot lui-même de sirop rappelle le mode

1. Voy. *Dict. des Sc. médicales*, par Dechambre, article gustation.

d'absorbtion de cette forme médicamenteuse : car le terme de sirop, en vieux français *essyrot*, vient de l'arabe *charâb*, boisson (du verbe *charib*, boire).

3. *Préparation.* — La préparation des sirops représente l'un des travaux les plus fréquents que l'on ait à faire dans les laboratoires de pharmacie. Cette préparation se borne en général à des manipulations très simples, dissolution de sucre et de substances médicamenteuses dans l'eau ou la solution aqueuse de substances actives, clarification et conservation du médicament.

Mais si la difficulté matérielle est en générale assez peu grande pour que la pratique en vienne vite à bout, il n'en est pas de même de l'étude raisonnée du meilleur mode de préparation qu'il sera nécessaire d'employer selon la substance à réduire en sirop. A ce titre on peut dire que l'art du pharmacien a besoin d'être aidé sans cesse par des expériences précises, scientifiquement conduites, et c'est seulement quand il a pu apprécier la valeur des méthodes les plus diverses et de leurs résultats, que le pharmacien peut en adopter une.

Une pareille étude expérimentale est souvent fort difficile à faire, car elle doit tenir compte non-seulement de la valeur médicamenteuse du sirop lui-même, mais encore de diverses conditions en apparence secondaires, telles que le degré de facilité de la préparation, l'apparence du produit obtenu, sa saveur, sa conservation. Selon que telle ou telle de ces données paraîtra plus importante au pharmacien, celui-ci adoptera un procédé particulier et différent des autres. C'est ce qui explique la diversité des méthodes em-

ployées pour la préparation de certains sirops. A notre avis la valeur médicamenteuse du sirop doit passer avant toute autre considération.

Ce que nous venons de dire ne concerne pas la préparation proprement dite ; celle-ci n'offre jamais de difficultés bien sérieuses : car s'il est souvent difficile trouver une bonne méthode de préparation, cette méthode elle-même est en général très facile à appliquer.

4. *Conservation des sirops.* — Les solutions concentrées de sucre ont la propriété de conserver des substances solubles qui par elles-mêmes ne sont pas susceptibles de se conserver seules. Tels sont les sucs des plantes, et d'une manière générale toutes les solutions aqueuses de substances extractives végétales ou animales. Cette propriété curieuse semble en contradiction avec les propriétés du sucre lui-même, substance éminemment altérable sous les influences les plus diverses. Dans une certaine quantité d'eau mettez un peu de sucre, et celui-ci s'altère rapipement, par exemple sous l'influence d'un ferment. Mettez-en beaucoup, l'altération ne se produit plus, ou est fortement ralentie. Ce fait intéressant ne reçoit en général aucune explication, les auteurs se bornant à le constater. Nous y reviendrons dans le cours de cette étude. Pour l'instant je dois me borner à reconnaître que cette propriété précieuse du sucre permet aux sirops de remplir la quatrième des conditions que nous avions reconnues comme nécessaires aux médicaments, la conservation des substances actives incorporées dans le véhicule employé.

En résumé, si les sirops sont employés, c'est qu'ils représentent une des formes médicamenteuses qui remplissent le plus directement et le plus complètement les conditions d'un bon médicament.

On trouve dans les *Traités de pharmacie* des renseignements très complets sur la manière dont on doit préparer les sirops, et je crois que ce serait faire double emploi que de répéter ici une exposition fort bien faite par beaucoup d'auteurs très compétents. Je me proposerai donc plutôt de passer en revue les points divers que les traités essentiellement pratiques ne peuvent étudier à fond ; de donner l'explication des phénomènes qui s'accomplissent pendant la préparation et ensuite pendant la conservation des sirops ; enfin d'indiquer les méthodes les plus rationnelles qu'il faudrait suivre pour donner aux sirops tous les avantages que peut posséder cette précieuse forme médicamenteuse.

CHAPITRE I

PRÉPARATION DES SIROPS

La préparation des sirops comprend plusieurs opérations qui sont : le choix du sucre, du dissolvant, de la substance médicamenteuse ; la dissolution du sucre et la concentration du sirop ; la clarification et l'embouteillage. Passons en revue ces diverses opérations.

I. — Choix des substances

Du choix du sucre.

Les substances sucrantes employées en pharmacie pour la préparation des sirop sont uniquement le saccharose ou sucre de canne et le miel. Les sirops à base de miel portent plus souvent le nom de *mellites*. Ceux à base de sucre sont les sirops proprement dits. Autrefois Parmentier a préconisé les sirops faits avec le sucre de raisins, et pendant quelque temps l'emploi de ces sirops fut assez général ; mais ils sont complètement délaissés aujourd'hui. Nous n'avons pas à parler non plus des sirops industriels faits avec le sucre de fécule ou glucose, car leur emploi doit être absolument proscrit de la pharmacie, et même l'additiou du glucose aux sirops pharmaceutiques constitue une fraude véritable, que le pharmacien doit s'appliquer à reconnaître.

Le saccharose est employé pour la confection des sirops

sous deux formes différentes, qui correspondent à deux degrés de pureté : sous forme de cassonade, ou sucres non raffinés, et sous forme de sucre en pain, sucre raffiné.

Sucres non raffinés. — Ces sucres devraient être proscrits complètement de l'emploi pharmaceutique, car ils représentent du saccharose impur, et donnent des sirops de mauvaise conservation. Du reste aujourd'hui la différence de prix que l'on trouve entre ces sucres et le sucre raffiné est tellement faible que le pharmacien n'y peut trouver de quoi excuser sa préférence. En tous cas les cassonades seront choisies parmi les moins impures, et ne serviront que pour faire des sirops colorés. Elles contiennent en général, en dehors du sucre proprement dit :

De la *mélasse*, constituée par du glucose, du sucre incristallisable, des matières foncées à saveur âcre, des sels divers, en particulier des sels de chaux. Cette chaux existe normalement en grande quantité dans certains sucres non raffinés. Ces sucres sont souvent employés dans certaines contrées pour la préparation de quelques sirops, et M. Carles a signalé (1) les inconvénients que présentait la présence de la chaux dans ces sucres pour la préparation de sirops composés contenant des sels métalliques, iodure de fer, sublimé, ou des sels d'alcaloïdes, morphine, quinquina, belladone, ou encore des matieres colorantes, comme les sirops de coquelicot, de violette, etc.

Les sucres bruts présentent parfois des impuretés considérables. On y trouve même quelquefois des quantités ex-

1. *Un. pharm.*, 1880. 39.

traordinaires d'*acarus* microscopiques (1) qui vivent dans la masse de cassonades très impures, et causent des démangeaisons à ceux qui manipulent souvent ces sucres (galle des épiciers). M. Gayon (2) a également signalé la transformation en *glucose* d'une notable quantité de saccharose contenu dans des sucres bruts. Cette transformation a lieu à bord des navires sous l'influence d'une fermentation particulière.

Sucres raffinés. — Les sucres raffinés sont les seuls qu'il faut employer en pharmacie. Le commerce les donne sous forme de *pains* coniques constitués par des cristaux enchevêtrés. Ces cristaux sont formés de saccharose sensiblement pur. On y trouve cependant d'une manière constante des traces de sucre interverti, fait qu'il ne faut pas oublier lorsqu'il s'agit de mesurer l'inversion produite dans une solution sucrée. Parfois la proportion de glucose peut être suffisante pour attirer l'humidité de l'air, de sorte que le sucre solide devient déliquescent (3). Mais alors la transformation est due non seulement à l'humidité comme on l'avait cru tout d'abord, mais à des végétations cryptogamiques qui s'y étaient établies grâce à l'humidité ambiante.

En 1883, M. Ladureau eut à se prononcer dans une expertise sur du sucre en pains (4). Celui-ci devenait humide, friable, d'un vilain aspect et presqu'invendable. On crut d'abord à l'addition frauduleuse de glucose. Mais l'analyse démontra bientôt qu'une fermentation spéciale s'était pro-

1. Meyer, *Un. pharm.*, 1871, XIV, 125.
2. Gayon, *J. Ph.*, 1877, 510 et 1881, 177.
3. Renner, *Journal pharm.*, 1863. XLIV, 167.
4. Ladureau, *Bulletin soc. agron.*, 1885.

duite dans les pains de sucre en donnant du glucose et du lévulose. M. Ladureau attribue cette altération à un ferment qui se développe fréquemment dans les solutions de sucre sans troubler leur transparence (voy. plus loin). Il y a longtemps que Payen a cité d'autres altérations dues aussi au développement de végétaux microscopiques ; des stries rougeâtres (1843) ou grisâtres (1852) envahissaient peu à peu le sucre solide (*Glycyphila erytrospora* et *G. Elæospora*) (1). — Ces deux genres d'altération sont assez rares et assez faciles à reconnaître à première vue pour que le pharmacien ne puisse s'y tromper. On peut en dire autant de l'*azurage* des sucres au moyen de l'*outremer artificiel*, reconnu par Balland (2). Ce corps bleu est rejeté dans les écumes des sirops préparés par coction et clarification à l'albumine ; il reste aussi sur le filtre quand les sirops sont filtrés au papier ; mais le passage à travers l'étamine ne suffit pas pour le retenir, de sorte qu'il vaut mieux en tous cas rejeter ces sucres de l'emploi pharmaceutique.

On voit qu'en résumé le sucre en pains présente des caractères extérieurs de pureté si faciles à reconnaître, que rien n'est plus facile que d'avoir d'excellent sucre pour la préparation des sirops.

Miel.—Le miel n'étant pas un produit chimiquement défini, peut présenter de nombreuses variations qu'il importe que le pharmacien connaisse. On sait que la couleur, l'o-

1. Payen. Les champignons du sucre. C. R., 1852.
2. Balland, *Journal pharm.*, 1877, 295. Voy. aussi *J. ph.* 1887, 536.

deur, le goût du miel varient considérablement selon l'origine, l'époque de l'année, la saison plus ou moins pluvieuse, etc. Il est impossible de passer en revue ici toutes les modifications que peut présenter ce produit, et nous devons nous contenter de donner les caractères d'un miel pur et de citer les principales altérations qui peuvent se présenter.

Le *Miel du Gâtinais* est le plus estimé pour la préparation des sirops ; il est lisse, un peu plus coloré que le *Miel de Narbonne* et moins odorant ; mais sa suavité est remarquable. Le miel de Narbonne est presque blanc et très aromatique, mais trop grenu, c'est-à-dire trop riche en cristaux de glucose, pour donner d'aussi bons résultats dans la confection des sirops (1). Les autres miels sont inférieurs à ces deux premiers, du moins nos miels indigènes (miels de Saintonge, de Bretagne, etc.).

Le miel contient surtout un mélange de glucose et de lévulose, c'est-à-dire que sa composition est semblable à celle du sucre interverti. Ceci n'a rien d'étonnant, car sa principale origine est le saccharose contenu dans les nectaires floraux où l'abeille va le chercher. L'inversion se produit dans le jabot de l'abeille sous l'influence d'un ferment inversif spécial. Le plus souvent cette inversion est complète, de sorte que le miel ne comprend que du glucose et du lévulose. Mais dans les montagnes, où les nectaires floraux produisent un nectar très riche en saccharose, l'inversion n'est jamais complète (2). C'est pourquoi le miel

1. Soulés, *Thèse*, 1859, 62.

2. Gaston Bonnier, Les nectaires floraux. *Thèse de doctorat*, Paris.

des montagnes contient toujours des quantités variables de saccharose. Seulement il est remarquable que la proportion de ce dernier sucre diminue peu à peu avec le temps (1). Cette dernière action pourrait être attribuée à la présence de l'*acide formique* que l'abeille introduit toujours dans la cellule avant de la fermer, sans doute dans un but de conservation. En tous cas, Mullenhof (2) a vérifié qu'une quantité très faible, (1/1000) d'acide formique ajoutée à une solution de saccharose, suffit normalement pour produire peu à peu l'inversion de ce dernier, en le préservant de toute autre altération, à la manière des antiseptiques puissants.

Indépendamment de l'acide formique, que nous venons de signaler, le miel renferme normalement de petites quantités de substances grasses et azotées, des principes odorants et colorants répondant à son origine première (fleurs diverses), et ces diverses substances exercent une grande influence sur ses caractères organoleptiques.

Le miel est souvent falsifié. Le miel pur doit se dissoudre en totalité dans l'eau distillée. S'il contient de la *fécule*, celle-ci est facile à dévoiler par l'iode qui la colore en bleu intense. Le *sirop de glucose* est facile à reconnaître, grâce à une impureté que ce sirop présente constamment, le sulfate de chaux. Ce sel est caractérisé par l'oxalate d'ammoniaque et par l'azotate de baryte, qu'il précipite en blanc.

Parfois le miel contient de la *cire*, ce qui peut être un grave inconvénient, car les mellites qu'on prépare sont peu

1. Soubeiran.
2. Mullenhof, *Rép. pharm.*, 1884.

limpides et même ont une tendance à s'altérer, la cire étant alors toujours accompagnée d'autres impuretés (couvain, débris d'insectes, etc.).

On a conseillé de purifier le miel par un procédé particulier appelé *despumation*. Ce procédé consiste à faire fondre le miel avec un peu d'eau, puis à réduire par l'ébullition de manière à obtenir un produit plus concret. Cette purification est peu avantageuse, car il y a toujours un déchet assez considérable, et l'ébullition altère toujours le miel dans ses principes constituants et aromatiques.

Dans tout ce qui suit, nous ne parlerons des mellites d'une manière spéciale que lorsque la chose sera tout à fait nécessaire. Car, au fond, ce sont de véritables sirops que rien ne sépare des sirops ordinaires, si ce n'est la nature du principe sucrant.

Du choix de l'eau et des liquides dissolvants.

Le dissolvant le plus ordinairement employé dans la confection des sirops et des mellites est l'eau. Cette eau peut être de l'eau ordinaire ou de l'eau distillée. Autrefois l'eau ordinaire était toujours employée. Aujourd'hui on emploie presque constamment l'eau distillée, à cause de l'action fâcheuse des sels dissous dans l'eau ordinaire sur bon nombre des substances entrant dans les sirops(1). Du reste, ces sels ont parfois une action notable même sur la préparation du sirop de sucre. M. Lacombe, pharmacien à Ansan-

1. Voy. page 8.

villiers (1), a montré que le sirop de sucre, préparé avec une eau plus ou moins crue, restait plus ou moins louche si on ne le clarifiait pas à l'albumine ; ce qui n'avait pas lieu quand on employait l'eau distillée. Toutefois M. Barbez, de Lille, a signalé aussi une propriété curieuse des eaux séléniteuses qu'il met à profit dans la clarification du sirop de sucre (voy. plus loin).

L'eau est souvent chargée de substances médicamenteuses avant de recevoir le sucre. C'est ce qui arrive avec les sucs de plantes, les eaux distillées, les macérés, décoctés, infusés, etc., etc. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Le vin, le vinaigre sont employés pour la confection de quelques sirops (sirops œnoliques, acétoliques) et de quelques mellites (œnomellés, oxymels). Mais ces liquides dissolvent moins bien le sucre que l'eau pure, et sont par suite moins riches en eau que les sirops hydrauliques

Choix des substances médicamenteuses.

Les substances médicamenteuses, dont la solution de sucre ou de miel est le véhicule, sont tellement variées qu'il est fort difficile d'en parler à un point de vue général. On incorpore aux sirops la plupart des substances solubles dans l'eau. Mais il semble qu'aucune étude d'ensemble n'ait été faite sur les propriétés dissolvantes spéciales à une solution saturée de sucre. Ce ne sera donc que quelques

1. *Journal de Pharm.* 1882, 610.

cas particuliers que nous pourrons citer, et ces cas particuliers trouveront plus directement leur place quand nous parlerons de la dissolution des substances médicamenteuses. Nous dirons seulement ici qu'on doit éviter d'associer aux sirops des substances médicamenteuses dont la saveur ou l'odeur seraient tout particulièrement désagréables aux malades ; car sous la forme de sirop le volume du médicament est toujours plus considérable et rend alors l'ingestion plus difficile. Dans ce cas, il vaudra mieux recourir à une autre forme médicamenteuse, celle de pilules par exemple.

Il est évident aussi que la nécessité d'avoir un produit clair, s'appliquant à presque tous les sirops (sauf le sirop d'orgeat), les substances solides insolubles telles que les poudres ne pourront pas être administrées sous cette forme.

II. — Dissolution.

Proportion de sucre à dissoudre.

La proportion de sucre à dissoudre, soit dans l'eau, soit dans un véhicule chargé de principes médicamenteux, dépend uniquement de la solubilité du sucre dans l'eau ou dans la solution médicamenteuse. Car la nécessité d'avoir un sirop qui se conserve oblige le plus souvent à faire une solution saturée de la quantité maximum de sucre qu'elle peut contenir à la température ordinaire. Je ne puis que citer dans ce qui suit les travaux où l'on trouvera des renseignements sur la solubilité du sucre.

Il résulte des recherches de M. Flourens (1) que la solubilité du sucre croît très lentement de 0 à 30°, puis plus rapidement de 30 à 100°. M. Barbet a publié des tables (2) indiquant la richesse en sucre des dissolutions saturées de sucre pur aux températures comprises entre 0 et 100°. Ce même auteur a publié une nouvelle table des densités des solutions de sucre pur (3). Les tables de Coulier, publiées depuis longtemps (4), permettent d'avoir avec une grande

1. Flourens, *J. Ph.* 1876, XXIII, 140.
2. Barbet, *J. Ph.* 1877, XXV.
3. *J. Ph.* 1879, XXIX, 410.
4. Coulier, V. les *Traités de Pharmacie.*

facilité la correspondance des degrés du densimètre avec les degrés de l'aréomètre Baumé, du moins pour la température ordinaire.

Lorsqu'on doit faire un sirop œnolique, ou dans lequel on ajoutera de l'alcool, les tables de Scheibler pourront être utilement consultées (1). Il résulte de l'inspection de ces tables que, lorsque l'eau contient :

30 0/0 d'alcool, elle dissout à 0°, 65,5 0/0 de sucre ; à 14°, 67,9 ; à 40°, 82,2 0/0.

L'eau contenant 50 0/0 d'alcool dissout à 0°, 45,9 de sucre ; à 14°, 47,1 et à 40°, 63,4 0/0.

L'eau contenant 90 0/0 d'alcool dissout à 0°, 0,7 de sucre ; à 14°, 0,9 et à 40°, 2,3 0/0.

L'eau pure dissout à 0°, 65 0/0 de sucre ; à 14°, 66,1 ; à 30°, 69,8, et à 50°, 82,7.

Les sirops faits avec des liqueurs chargés de substances extractives ou avec les sucs de fruits ne doivent pas recevoir autant de sucre que l'eau pure. Pagès et Lecomte prennent la densité du sucre à convertir en sirop et ils dissolvent un poids de sucre d'autant plus faible que sa densité est plus élevée.

Enfin Albéric Baelde, de Lille, a donné en 1884 une formule générale qui permet d'amener un sirop trop concentré, ou bien pas assez concentré, au degré voulu de concentration (2). Si une liqueur sucrée marque par exemple 37° Baumé au lieu de 35° qu'elle devrait marquer, il multiplie cet excès, 2, par le poids du sirop et par le coefficient

1. *J. Ph.* 1872, XVI. 314.
2. *J. ph.*, 1884, X, 200.

0,05. Si le poids de la liqueur est 25 kilogr., il faudra ajouter au sirop $25 \times 0,05 \times 2 = 1^k,500$ d'eau pour le ramener à 35° Baumé.

Dissolution du sucre. — La dissolution peut être faite à froid ou à chaud. A froid, le résultat obtenu est toujours meilleur, mais malheureusement la dissolution s'opère très lentement. Cet effet tient à la grande viscosité des solutions sucrées concentrées ; chaque fragment de sucre se trouve imbibé d'un liquide très peu fluide et dès lors c'est par l'extérieur seulement que s'opère la dissolution. Il faut du reste, agiter souvent pour favoriser le renouvellement des couches liquides non saturées. Peut-être la lixiviation appliquée au sucre concassé en fragments très-menus permettrait-elle d'obtenir *rapidement* des sirops préparés à froid et d'une concentration suffisante.

Je dois ici réagir contre une opinion trop accréditée qui fait croire bien souvent que la solution des 180 parties de sucre dans 100 parties d'eau est toujours possible même à la température ordinaire. Cette assertion n'est vraie que si l'on considère une température moyenne de 20 à 25°, c'est-à-dire celle de l'été. Elle est erronée si l'on opère en hiver, car alors la dissolution ne peut se faire entièrement. Du reste, il est reconnu que la dissolution du sucre, faite à froid, doit presque toujours être terminée par une légère élévation de température qui augmente le pouvoir dissolvant de l'eau pour le sucre.

On peut s'aider de la chaleur pour dissoudre le sucre très rapidement. Il serait utile de ne faire jamais agir qu'une température atteignant tout au plus 50 ou 60°. Mais l'habitude

que l'on a prise au temps où le pharmacien se servait de sucres peu raffinés, de faire bouillir la solution pour la clarifier à l'albumine, est restée dans nos laboratoires au grand détriment de la qualité des produits obtenus. On gagne il est vrai du temps. Mais il est bien rare que le sirop ne présente pas quelqu'altération plus ou moins grave. Les matières médicamenteuses sont le plus souvent altérées, ou même précipitées. En même temps le sucre lui-même peut être attaqué si la liqueur contient des acides (inversion). Du reste nous verrons que l'ébullition suffit à elle seule pour déterminer lentement une acidité du sirop, acidité qui suffit ensuite pour l'intervertir. Le miel est encore plus altéré par l'ébullition.

Dissolution de la substance médicamenteuse. — On incorpore la substance médicamenteuse soit avant, soit après le sucre. On l'incorpore avant le sucre toutes les fois qu'on se sert du suc des plantes (infusés, décoctés ou macérés divers). On l'incorpore après le sucre toutes les fois que la masse de la substance active est assez faible pour ne pas modifier sensiblement la concentration du sirop : c'est ce qui a lieu lorsqu'on emploie des extraits, des alcaloïdes, etc. Parfois on emploie une méthode mixte, c'est-à-dire que le sucre est dissous à froid ou à chaud dans une liqueur contenant une portion de la substance médicamenteuse, et qu'on ajoute ensuite au sirop le reste des substances actives mises sous un petit volume.

Le seul caractère général que nous puissions indiquer comme nécessaire aux liquides destinés à la confection des sirops, est la limpidité. Pour les autres caractères je suis

obligé de renvoyer à l'histoire particulière de chaque sirop médicamenteux, c'est-à-dire aux traités pratiques de pharmacie.

C'est surtout pour cette question de l'incorporation du médicament au sirop, que la recherche des meilleures méthodes à suivre présente une grande importance. C'est de ce côté que se portent de plus en plus les efforts du praticien, et c'est seulement par des expériences scientifiquement conduites qu'il peut espérer obtenir de bons résultats. Les difficultés de toutes sortes encombrent cette étude, car les matières à dissoudre ne sont bien souvent que des mélanges complexes de substances instables et mal définies, variables avec le lieu de récolte des matières premières et avec la saison, et pourtant il faut obtenir un produit dont l'activité soit en quelque sorte *dosée* d'une manière constante.

Selon qu'on adoptera tel mode de préparation ou tel autre, les résultats seront absolument différents. Prenons des exemples. Autrefois presque tous les sirops n'étaient autre chose que les infusés ou les décoctés de substances pharmaceutiques, additionnés d'une grande quantité de sucre. C'étaient de véritables *conserves de tisanes*. Les auteurs ont discuté et discutent encore sur la méthode qui serait préférable de la décoction, de la macération ou de l'infusion, ou bien encore de l'emploi du suc de plantes fraîches. Mais de nouveaux praticiens sont venus préconiser la supériorité incontestable des solutions alcooliques : l'alcool dilué, dit M. Mouchon (1), est le dissolvant par excellence de

1. Mouchon, Union pharm., I. 291, voir aussi, Essai sur

toutes les substances vraiment médicamenteuses, et laisse insolubles les substances inertes ; il doit être employé de préférence, et on pourra, s'il le faut, chasser l'alcool du sirop après dissolution du sucre dans la solution hydro-alcoolique. Mais tel n'est pas l'avis de tous les chercheurs. M. Jeaudet, par exemple, préfère, avec bien d'autres, les sirops d'extraits (1), et critique la méthode de M. Mouchon comme ne pouvant être d'une application générale. Gairaud conseille à son tour d'employer l'*eau alcoolisée* pour dissoudre les extraits alcooliques, pour le sirop de ratanhia par exemple, et de chasser l'alcool par l'ébullition.

Plus tard, la *glycérine* a été préconisée et considérée comme le meilleur dissolvant, et M. Guichard (2) propose de la substituer aux sirops eux-mêmes, supprimant ainsi complètement cette forme médicamenteuse.

En même temps, la découverte des alcaloïdes et leur emploi pharmaceutique pousse de plus en plus les praticiens à les réduire en sirops nouveaux que l'on tente de substituer aux anciens, c'est-à-dire à ceux où entraient les principes extractifs des plantes. Sirops de sucs de plantes, de macérés, d'infusés, de décoctés, sirops hydro-alcooliques, sirops d'extraits, sirops glycérinés, sirops d'alcaloïdes, etc., telle est la diversité que peuvent présenter les principes actifs d'une seule et même plante mis sous forme de sirop. Je n'ai pas parlé des extraits fluides, parce que je vais y revenir dans un instant.

les sirops alcooliques, 1860. — Voy. aussi Union pharm., III, 11.

1. Rép. pharm., 1873.

Il ne m'appartient pas de critiquer la diversité de ces opinions, car je considère que toutes s'appuient sur des considérations sérieuses entre lesquelles il faut une grande expérience pour pouvoir se prononcer. Du reste, pour beaucoup de sirops médicamenteux, la méthode la plus satisfaisante est trouvée depuis longtemps. En tous cas, il a été prudent de la part de ceux qui avaient à prescrire le formulaire légal, de n'adopter une nouvelle méthode de préparation que lorsqu'elle avait reçu d'une manière certaine la sanction de l'expérience.

Je n'ai parlé que de la nature des dissolvants. Mais bien souvent il faut aussi considérer la manière dont on les appliquera sur les substances végétales ou animales pour en dissoudre les principes actifs. Aujourd'hui il y a une tendance générale à éviter de plus en plus l'action prolongée de la chaleur sur les substances médicamenteuses, car on considère que la chaleur les altère presque toujours. Pourtant on pourrait citer des exemples où l'action modificatrice de la chaleur est recherchée.

On a multiplié les méthodes pour faciliter la dissolution de la substance active lorsque cette dissolution présentait quelque difficulté. Je n'ai qu'à citer comme exemple le sirop de *baume de tolu* et le sirop de *goudron*. Ces substances ne se laissant pas pénétrer par l'eau et restant compactes à l'intérieur de ce liquide au lieu de s'y diviser, on a proposé toutes sortes de moyens pour remédier à cet inconvénient :

Planche a proposé de faire une teinture alcoolique avec le baume et de la précipiter par l'eau ; de filtrer, après vingt-

quatre heures, de faire un sirop à la grande plume et d'y ajouter le soluté à chaud, afin de chasser l'alcool.

Frémy triture la teinture avec le sucre, chauffe jusqu'à l'ébulition avec assez d'eau pour chasser l'alcool, et concentre en consistance convenable. Beaumé agit de même, sauf qu'il laisse l'alcool contenu dans le sucre s'évaporer à l'air libre avant de dissoudre ce dernier dans l'eau. Ragon mélange la teinture à du vin blanc, puis transforme la liqueur en sirop. Le Codex enfin conseille la digestion pure et simple avec l'eau. Pour augmenter la surface d'action et diviser le baume, Desaybats le triture avec du sucre (1); mais le sucre est dissous, le baume s'agglomère, et pendant la digestion le sucre est altéré par l'acide cinnamique (voy. plus loin). M. E. Marchand recommande de triturer le baume avec le double de son poids de sucre, et prescrit de verser du sirop de sucre bouillant sur le mélange. Ce procédé a l'avantage de profiter des propriétés dissolvantes propres au sucre, sans que l'inversion ait le temps de se produire notablement. M. Defresne (2) a indiqué un procédé analogue que nous indiquerons plus loin.

L'un des procédés les plus simples et les plus employés consiste à diviser le baume avec une substance inerte et insoluble comme la *ouate* (M. Desailly), la *sciure de bois* (Tolu pulvérulent de M. Boussaguat) (3), le *sable lavé*. Ce dernier mode de division a été adopté par la pharmacopée belge.

1. M. Boureau préconise ce procédé pour tous les sirops résino-balsamiques (goudron, tolu, baumes, etc.). — *Union pharm.*, III, 74.

2. *Thèse pharmacie*, 1870.

3. *Boussaguat*, *J. Ph.* 1880.

Je pense que l'exemple de ce sirop suffit pour montrer combien la recherche du meilleur mode de préparation peut exercer la sagacité des chercheurs, et l'on comprendra qu'il m'est impossible de donner d'autres détails sur ce sujet, car pour chaque sirop il se présenterait quelque particularité nouvelle.

De l'emploi des extraits fluides. — C'est peut-être pour uniformiser, en tous cas pour faciliter la préparation des sirops, que quelques praticiens préconisent l'emploi plus ou moins général des *extraits fluides.* Des pays entiers, comme les Etats-Unis d'Amérique, ont adopté ce mode d'incorporation du médicament au sirop de sucre, et la question prenant de jours en jours plus d'importance je crois qu'il faut, non pas la négliger volontairement en la passant sous silence, mais au contraire l'étudier sérieusement. Je ne puis mieux faire que de transcrire textuellement les considérants qui avaient porté la 9e sous-commission de la révision du Codex, à proposer l'adoption des extraits fluides pour sirops.

« Si le pharmacien pouvait préparer un extrait fluide, représentant exactement le sirop du Codex et pouvant se conserver, il est évident que cette préparation rendrait un immense service aux pharmaciens, surtout à ceux qui habitent la campagne. Il y a, en effet, certains sirops qui, dans telle localité, sont presque absolument inusités, et que le pharmacien ne peut avoir sous peine de vendre à ses clients un médicament altéré ou de perdre son produit et en même temps de ne pas satisfaire le malade. Il en résulte que, jusqu'à ces dernières années, le pharmacien de campagne renonçait à avoir chez lui certains sirops peu employés. La

vogue des extraits fluides est venue de là. Il y a, en outre, des sirops d'une préparation longue et difficile ; tels sont certains sirops composés. Pour ceux-là aussi les extraits fluides se sont présentés au pharmacien et ont été employés quelquefois même au détriment de la qualité du produit. » Dans une note supplémentaire de M. Leroy la commission propose d'adopter des extraits fluides pour la préparation de quelques sirops :

« Ces extraits fluides ne sont en réalité que les infusions indiquées par le Codex, concentrées en présence d'un liquide conservateur et dont le principe aromatique est à peu près entièrement réservé et soustrait à l'action de la chaleur. Ces infusions concentrées sont mêlées au sirop de sucre cuit à 36 Bé en hiver et à 37 Bé en été, et donnent un sirop marquant 34° à 35° Bé.

« La quantité d'extrait fluide à ajouter au sirop est variable suivant que les infusions concentrées sont plus ou moins chargées de principes extractifs. Elle est généralement de 90 gr. par litre pour les sirops simples; elle peut s'élever à 200 gr. pour les sirops composés.

« Le liquide conservateur est un mélange de glycérine et d'alcool à 90° dans la proportion de 3 parties de glycérine pour 1 partie d'alcool et 5 parties d'infusion concentrée. Ces proportions paraissent assurer la conservation indéfinie des extraits fluides et elles n'introduisent dans les sirops qu'une quantité minime de substances étrangères, 2 1/2 à 5 1/2 0/0 de glycérine et 1 à 2 0/0 d'alcool à 90°. »

La commission du Codex, tout en appréciant le travail consciencieux de M. Leroy, et en considérant cette étude

comme l'un des premiers pas faits dans une voie nouvelle et importante, a jugé que la question n'était pas encore assez mûrement connue pour permettre l'introduction officielle des *extraits fluides pour sirops* dans le nouveau Codex. Il faut reconnaître en effet que la question est beaucoup moins simple qu'il ne le semble au premier abord. Il faudrait connaître avec exactitude les meilleurs liquides à employer comme dissolvants des extraits fluides, et les meilleures proportions de ces liquides. Car il est fort probable que, selon la nature et la quantité des substances à dissoudre, il faudra adopter des véhicules liquides dissemblables. Mais la question est posée et recevra certainement sa solution.

M. Fallières (1) a fait une étude attentive des extraits fluides et, au lieu d'adopter la glycérine additionnée d'alcool, il préfère en général employer un sirop de sucre légèrement alcoolisé. Il possède ainsi des *sirops* excessivement chargés de substances médicamenteuses, et ces sirops sont les solutions mères des sirops proprement dits qu'il fabrique ensuite. Cette méthode me paraît préférable à la précédente, car elle évite l'introduction de la glycérine dans le médicament, et elle profite des propriétés dissolvantes propres au sucre.

Saccharures. — Je dois signaler encore ici les *saccharures pour sirops*, de M. Dannecy (2). Jusqu'à présent ces saccharures ne paraissent pas avoir été employés ; et pourtant l'idée fondamentale est bonne. Dans ces saccharures la substance médicamenteuse est fixée à l'état solide sur le

1. Fallières, *Bull. Ph.* de Bordeaux, tome XIV, 1874.
2. Dannecy, *Bull. de Thérap.* 1863, 72 et 1873, 85 et 310.

sucre. Ce sont en quelque sorte des *sirops solides*, d'un dosage aussi simple que les sirops ordinaires, faciles à transporter, à loger, à conserver. C'est surtout pour la préparation extemporanée des sirops altérables, comme le sirop d'Ipéca, que M. Dannecy recommande l'emploi de cette forme médicamenteuse.

Quelques autres auteurs ont préconisé des préparations analogues. M. Limousin (1) conseillait la préparation d'une sorte de *sucre-tisane*. La pharmacopée allemande possède un sucrate de fer solide, soluble et sans saveur désagréable (2) ; Vigier (3) indique un *saccharolé soluble de quinquina*, représenté par un extrait très sucré acidifié par l'acide oxalique, ce qui le rend soluble. Pendant un certain temps on a préparé à la Pharmacie Centrale de France des sirops solides destinés à l'exportation (sirop d'orgeat, etc.). Pour l'emploi il suffisait de les délayer dans un peu d'eau. (4) Toutes ces préparations peuvent être regardées comme des succédanés des sirops et sont en général d'une bonne conservation.

1. Limouzin, *B. de Thér.*, 1875.
2. Voy. *l'Officine*, page 951.
3. Vigier, *Rép. Ph.*, 1886.
4. Voy. *l'Officine*.

III. — Des propriétés dissolvantes propres aux solutions sucrées.

On admet trop souvent que les sirops ont sensiblement le même pouvoir dissolvant que leur véhicule liquide ordinaire, c'est-à-dire que l'eau. Cette assertion n'est vraie que dans son sens général et d'une manière très approximative. La solubilité des substances dans les solutions saturées de sucre est tantôt plus grande que dans l'eau pure, et tantôt moins grande. Ceci n'a pas lieu de nous surprendre car le sucre est un corps analogue aux alcools par son rôle chimique et, comme eux, peut avoir une solubilité propre pour les substances en présence desquelles il est placé. Voici quelques exemples :

Sirop d'éther. — L'éther est moins soluble dans le sirop simple que dans l'eau pure. Préconisé par Boullay, le sirop d'éther a reçu de divers auteurs des formules assez notablement différentes. En 1866, un travail étendu de MM. J. Regnault et Adrian a permis de fixer la meilleure méthode à suivre. Il résulte de ce travail que, tandis que l'eau pure dissout environ le dixième de son poids d'éther, un sirop marquant 35° B^é^ n'en dissout environ que le centième de son poids. Le sucre abaisse donc la solubilité de l'éther d'une manière considérable. De là le précepte d'employer un sirop

peu cuit pour faire le sirop d'éther. On y ajoute aussi de l'alcool non pas que ce dernier augmente la solubilité de l'éther à la température ordinaire du moins, comme on pourrait le croire, mais parce qu'il empêche ce sirop de louchir et de se séparer en partie pendant les chaleurs de l'été. Cette action de l'alcool démontre évidemment que la solubilité est réellement augmentée par l'alcool quand la température tend à s'élever. Pour plus de détails voir le résumé de cette question dans le *Traité de pharmacie* de Soubeyran.

Sirops contenant des huiles essentielles (1). — « Au contraire de l'éther, les huiles essentielles semblent être aussi solubles dans le sucre que dans l'eau, à volumes égaux. En effet, si l'on met une goutte d'essence de citron dans 10 gr. d'eau distillée, la liqueur est louche après une agitation ; elle reste légèrement opaline et se surmonte d'une couche blanche formée en partie par de l'huile essentielle qui se dissout peu à peu si le volume de l'eau est élevé graduellement à 25 cc.

Si, d'autre part, on verse une goutte d'essence de citron sur 5 gr. de sucre et qu'on broie celui-ci dans un mortier, le sucre ainsi parfumé, ajouté à 10 gr. d'eau distillée, donne une liqueur laiteuse, mais homogène, qui devient aussi limpide que la précédente si l'on ajoute du sucre par parties, jusqu'à concurrence de 20 gr., c'est-à-dire lorsque le volume est environ 25 cc.

1. Defresne, Thèse pharm., 1870.

Les mêmes remarques s'appliquent en opérant avec l'essence de menthe. Ces observations expliquent comment les eaux distillées très chargées et louches peuvent donner des sirops limpides ; elles montrent, de plus, que l'on pourrait rehausser le parfum de ces derniers en ajoutant quelques gouttes d'essence sur le sucre, soit une goutte ou deux gouttes au plus d'essence pour 100 gr. de sirop. »

Sirops résino-balsamique. — L'action du sucre dans la préparation des sirops de baume de tolu, de benjoin, etc., est remarquable et mérite d'être étudiée. Le baume de tolu contient une huile volatile et de l'acide cinnamique qui sont les principes actifs du sirop. M. Defresne a reconnu, lorsqu'on traite le baume par digestion prolongée, comme le prescrit le Codex, que 600 gr. de sirop, préparé avec le plus grand soin, contiennent assez d'huile essentielle et d'acide cinnamique pour saturer 2 cent. cubes d'une solution titrée de potasse ; mais le baume n'est pas encore épuisé, car l'acide cinnamique et l'huile essentielle de 25 gr. de tolu, solubles par digestion, exigent $9^{cc},25$ de solution de potasse. Lorsque la digestion a eu lieu en présence du sucre (1), on reconnaît que 600 gr. du sirop obtenu nécessitent $3^{cc},25$ de la solution titrée de potasse ; ce sirop est plus aromatique, d'une acidité plus prononcée au palais, mais moins sucré. Il contient plus de principes actifs que le précédent, puisqu'à quantités égales il nécessite $1^{cc},25$ en plus de la solution titrée de potasse. Le sucre sert donc là à maintenir dissous ce qui se précipite par refroidissement dans le premier cas.

1. Procédés de MM. Desaybats, Boureau, Marchand, etc.

« Soubeiran et plusieurs autres pharmacologistes préfèrent le sirop du *Codex* à celui préparé ainsi. Or, cette préférence est motivée pour deux causes : la première est que ce sirop jouit d'une saveur plus irritante due à l'excès d'huile essentielle qui se trouve dissous ; ce reproche peut facilement être atténué. Le deuxième grief est que le sirop préparé ainsi est moins sucré que celui du Codex. En effet, après trois heures de digestion à 100° avec le baume de tolu, le sucre est complètement interverti par l'acide cinnamique.» On peut remédier à ce dernier inconvénient en faisant le digesté avec l'eau seule, pendant trois heures, comme l'indique le Codex. Ensuite on ajoute le sucre à la liqueur chaude, et on fait fondre rapidement. M. Defresne opérant de cette manière a constaté que le sirop obtenu ne contenait que 0,80 de sucre interverti pour 100, aussitôt après sa préparation, et 1,80 pour 100 après deux mois. Son goût était très agréable et ne se distinguait de celui du sirop du Codex qu'à cause de son acidité un peu plus grande.

Sirop de quinquina. — M. Defresne a reconnu (1) que la solubilité du rouge cinchonique est proportionnelle à la richesse saccharine des liqueurs. Dans la dissolution des extraits, il suffit d'ajouter du sucre à l'eau pour empêcher la formation de grumeaux résinoïdes de rouge cinchonique insoluble ; ceci permet d'obtenir avec un extrait bien préparé un sirop limpide sans filtration. Du reste, Soubeyran fait la remarque que si le sirop préparé avec le Calysaya est

1. *Loc. cit.*

toujours plus trouble que le sirop ordinaire, il l'est beaucoup moins que la décoction elle-même, parce que *le sucre favorise la dissolution des matières cinchoniques insolubles.* Du reste, l'expérience démontre bien directement l'action favorable du sucre. Si on fait deux parts de la colature de quinquina faite comme l'indique le Codex, l'une d'elle, laissée à refroidir dépose abondamment et donne après filtration et solution du sucre un sirop limpide, d'une couleur ambrée peu foncée. La deuxième portion est additionnée de sucre pendant qu'elle est encore chaude ; on voit aussitôt, si des flocons avaient commencé à se former, la liqueur s'éclaircir et rester limpide après refroidissement. Le rouge cinchonique est manifestement dissous à la faveur du sucre et communique au sirop une coloration plus foncée et plus agréable, un goût plus astringent et plus aromatique.

Sirops divers contenant des substances extractives. — M. Fallières, de Libourne, a proposé l'emploi d'extraits fluides pour sirops (1). Ces extraits sont très riches en sucre, et l'auteur insiste à plusieurs reprises sur les propriétés dissolvantes propres au sucre. Du moment que dans la plupart des cas ces propriétés dissolvantes sont notablement supérieures à celles de l'eau, il y aurait probablement à faire dans ce sens des modifications portant sur les modes de préparation adoptés jusqu'à ce jour. Au lieu de profiter des propriétés dissolvantes de liquides étrangers comme l'alcool ou la glycérine, on profiterait de cette ma-

1. Fallières, *Bull. ph. de Bordeaux*, tome XIV, 1874, 172.

nière des propriétés dissolvantes du sucre lui-même, c'est-à-dire d'un des principes constituants du sirop.

Sirops divers contenant des substances chimiques. — Aucune étude spéciale ne paraît avoir été faite sur la solubilité des substances chimiques ne se combinant pas au sucre, dans le sirop de sucre. Mais il arrive très souvent qu'une combinaison a lieu entre le sucre et la substance chimique ajoutée, ce qui favorise beaucoup la solution de cette dernière. C'est ainsi qu'il existe des saccharates de chaux, de soude, de potasse, de baryte, de magnésie, de plomb, de fer, etc., etc. ; on connaît des combinaisons du sucre avec les chlorures et bromures alcalins, particulièrement avec le sel marin. Seulement ces dernières combinaisons ont l'inconvénient de s'altérer, car le sucre s'intervertit.

Sirop de chaux. — Le sirop de chaux est une solution de sucrate de chaux. Il est facile de l'obtenir plus ou moins riche en chaux, car le sucrate de chaux est beaucoup plus soluble que la chaux elle-même ; de sorte qu'au lieu d'employer de l'eau de chaux dans laquelle on fait dissoudre le sucre, on peut faire agir le sirop de sucre sur l'hydrate de chaux. Seulement sa saveur désagréable empêche d'en mettre beaucoup. Ce sirop est d'une bonne conservation à l'abri du contact de l'acide carbonique de l'air, car les alcalis ont la propriété de conserver le saccharose.

IV. — Cuisson des sirops.

A la suite du choix des substances entrant dans la composition des sirops et de la dissolution de ces substances, nous devons parler de la concentration qu'il faut donner aux sirops pour les conserver. On a désigné cette concentration sous le nom impropre de *cuisson des sirops* et les caractères en sont donnés le plus souvent par la *densité*. Nous n'avons pas à revenir sur l'emploi de cette méthode qui se trouve fort bien exposée dans les traités de pharmacie. Quant aux caractères physiques auxquels on a donné les désignations de *perle*, *pellicule*, *lissé*, *nappe* ; de *soufflé*, *plume*, *boulé* et *cassé*, ils se rapportent à des propriétés appartenant au domaine de la physique moléculaire et fort peu connues jusqu'à aujourd'hui. C'est pour cela qu'on dit que ce sont des caractères empiriques. En réalité ils ont autant de valeur que tout autre caractère, seulement il est nécessaire d'avoir acquis une grande habitude pour les employer avec succès.

Le sucre appartient à une catégorie de substances qui, soit pures, soit en solution, ne passent jamais brusquement de l'état liquide à l'état solide, ou inversement. Le verre pourrait être considéré comme le type de ces substances, car il présente, lorsqu'on le chauffe, tous les intermédiai-

res possibles entre la consistance solide et la liquidité. Les solutions de sucre présentent le même caractère soit qu'on augmente peu à peu la proportion de sucre dissous sans faire varier la température, soit qu'on abaisse peu à peu la température d'une solution plus ou moins saturée.

Lorsqu'une solution de sucre qui serait saturée à froid est soumise à une température suffisante pour produire l'ébullition (105°) et qu'on en prend une portion avec une cuillère, les dernières gouttes qui tombent, lorsqu'on verse le sirop en penchant la cuillère, se présentent sous forme d'une petite masse effilée par le sommet, arrondie vers le bas. On dit que le sirop est cuit à *la perle*. Cette forme des gouttes est due à ce que la viscosité des gouttes est déjà grande, et à ce que la cuillère chaude a permis une évaporation notable des dernières portions de sirop. La *pellicule* qui se produit lorsqu'on souffle dans la cuillère à la surface du sirop est due également à une solidification relative de la surface sous forme d'une membrane plus visqueuse que le reste du liquide. Elle doit disparaître aussitôt que l'insufflation cesse. Le *lissé*, c'est-à-dire la production d'un fil de quelques millimètres formé par du sirop pris entre le pouce et l'index, et la *nappe*, c'est-à-dire la formation d'une lame peu épaisse se détachant de l'écumoire balancée quelques instants, se forment également par des causes analogues. Lorsque le sirop est cuit au *soufflé* ou à la *plume*, l'insufflation sur une des faces de l'écumoire pleine de sirop développe des bulles qui s'échappent dans l'air ; ces bulles sont plus ou moins grosses (*moyen soufflé*, *petit soufflé*) et correspondent à un état assez spécial de la ma-

tière visqueuse, état dans lequel la lame liquide très mince qui constitue les bulles paraît plus solidifiée sur ses faces externe et interne que dans sa partie moyenne.

La formation de ces bulles paraît due à la résistance que présentent les surfaces libres à toute déchirure, par suite de l'attraction moléculaire (*tension superficielle*) favorisée par la viscosité plus grande qui y règne. Ce qui semble le prouver, c'est que les bulles deviennent de plus en plus grosses à mesure que le sirop est plus concentré (*grand soufflé*). Dans ce dernier cas, les bulles restent souvent attachées à l'écumoire par un *fil visqueux* et reviennent sur elles-mêmes aussitôt que l'insufflation cesse, par suite de l'attraction superficielle.

Lorsqu'on projette dans l'eau froide un peu de sirop cuit au petit soufflé, il donne une masse ayant une consistance de pâte molle ; c'est ce qu'on appelle le *petit boulé*. Si le sirop est cuit au grand soufflé, la masse est plus consistante et la cuisson dite au *grand boulé*. Au-delà on peut avoir une masse cassante, mais adhérente aux dents : c'est alors le *petit cassé* (ex. sucre d'orge). Quand l'eau est chassée complètement, le sirop bouillant est très visqueux et, projeté dans l'eau froide, il donne une masse cassante non adhérente aux dents : c'est le *grand cassé*.

Ces divers caractères mériteraient une étude attentive de la part des physiciens, car cette partie de la physique moléculaire est encore peu connue.

Lorsqu'on fait bouillir un sirop pour chasser une portion de l'eau, il se produit une grande quantité de bulles, grâce à la viscosité du liquide, et ceci présente pratiquement un

inconvénient assez grave. Le liquide *monte* et tend à se déverser par dessus les bords de la bassine. Il y a longtemps que l'on sait qu'il suffit alors de projeter une quantité même très petite de beurre ou d'un corps gras quelconque sur l'écume pour l'abaisser subitement. La manière dont agit la substance grasse est fort intéressante et mérite d'être signalée. Elle s'étend subitement sur toutes les surfaces libres en abaissant considérablement leur *tension superficielle*. Comme c'est cette tension qui maintenait la pellicule intacte, celle-ci se brise aussitôt. La même chose aurait lieu avec l'alcool, l'éther, etc., si ces corps n'étaient pas si volatils. J'ai fait une étude attentive de la tension superficielle et mes expériences sont absolument d'accord avec cette théorie.

Appareil pour l'évaporation des solutés et des sirops, et en particulier de ceux qui montent par ébullition (1). — Cet appareil se compose simplement d'un grand entonnoir en étain fin, muni d'une douille allongée. Cet entonnoir est placé renversé dans la bassine dans laquelle doit se faire l'évaporation, et il doit être assez grand pour en occuper tout le fond. Il porte à sa partie inférieure plusieurs échancrures. On maintient cet entonnoir par une traverse en bois percée d'un trou dans lequel passe la douille. Cette traverse est fixée fortement à l'aide d'un coin en bois, de manière à empêcher l'entonnoir d'être soulevé par la force du liquide en ébullition.

On suspend au-dessus de la bassine, et à dix centimètres

1. L'*Union pharmaceutique*, IV, p. 50 (1863).

environ de l'extrémité de la douille, un second entonnoir également renversé, mais beaucoup plus petit que le précédent. Cet entonnoir est suspendu à l'aide d'une ficelle passée sur une corde qui traverse la cheminée du fourneau, et à cette ficelle est attaché un contrepoids qui permet de faire descendre ou monter l'entonnoir à volonté, suivant la force de projection du liquide.

On met le liquide dans la bassine, en ayant soin de ne l'emplir que jusqu'à dix centimètres du bord, et toujours de manière que l'extrémité de la douille ne soit pas couverte.

On chauffe. Quand le liquide va bouillir, on le voit monter par la douille, puis peu à peu, à mesure que la masse s'échauffe, et qu'il arrive à l'ébullition, le liquide s'élance avec force par la douille, vient frapper l'entonnoir suspendu au-dessus d'elle, et retombe le long des parois de cet entonnoir, en gouttelettes multipliées, si l'ébullition n'est pas très forte ; sous la forme de nappe, si au contraire le liquide est en grande ébullition.

Ces gouttelettes et cette nappe répandent en même temps des torrents de vapeur ; puis en retombant à la surface du liquide, elles le refroidissent de manière à l'empêcher de monter. La compression qu'éprouve le liquide qui est sous l'entonnoir, fait bien gonfler le liquide qui le surnage et l'entoure ; mais comme ce liquide est obligé de venir par les échancrures de l'entonnoir remplacer celui qui sort par la douille, celui qui est en dehors redescend rapidement, de sorte que le liquide ne monte jamais par dessus les bords, si l'on a soin de ne jamais mettre assez de liquide

pour que, même en montant, il recouvre l'ouverture de la douille.

Les sirops s'évaporent et se cuisent très rapidement à l'aide de cet appareil ; ceux même qui exigent un degré de cuite élevé et qui contiennent du miel, n'ont besoin d'aucune agitation et même d'aucune surveillance, car ils ne montent jamais, quel que soit leur degré de concentration.

V. — Clarification et filtration des sirops.

Nous n'avons pas à parler de la clarification au charbon, car l'emploi des sucres raffinés évite de plus en plus l'emploi de ce procédé. Nous dirons quelques mots de la clarification à l'albumine et de la filtration au papier.

On sait que l'albumine agit surtout dans la clarification en se solidifiant sous forme d'un réseau qui englobe dans ses mailles toutes les substances solides, et monte ensuite à la surface par suite de la poussée des bulles qui s'y trouvent également englobées. Cette action est intéressante au point de vue purement théorique. Mais, au point de vue pratique il s'en faut que l'albumine remplisse absolument le but qu'on s'est proposé. D'abord la coagulation n'est jamais complète, de sorte qu'il reste toujours de l'albumine dans le sirop, albumine qui rend le sirop plus ou moins opalin et favorise son altération ultérieure. On a la preuve de ce fait dans le mode original de clarification proposé par M. Barbez de Lille (1). Ce pharmacien se sert d'une très faible quantité d'albumine et d'une eau séléniteuse. Ces eaux ont la propriété de coaguler l'albumine. Après avoir écumé une première fois le sirop bouillant, il obtient un liquide qui n'est pas encore d'une clarté satisfaisante. Il remet la bassine sur

1. *Journ. de Pharm.*, V, 1882, 610.

le feu et saisit le moment où l'ébullition fait monter le liquide pour y jeter un verre d'eau froide (100 gr.) ; l'ébullition cesse, mais reprend peu après, ramenant une nouvelle écume blanche qu'on enlève avec soin. On répète deux ou trois fois ces affusions, autant de fois d'ailleurs que le Codex indique d'ajouter d'eau albumineuse, et le sirop acquiert ainsi une limpidité parfaite.

Quelle que soit la valeur que l'on attribue à ce procédé il témoigne au moins qu'il reste de l'albumine dans les sirops clarifiés au blanc d'œuf, ce qui est un inconvénient assez grave dans la pratique pour la conservation de ces sirops. Mais l'albumine peut avoir un inconvénient plus grave, par exemple en se combinant avec une portion de la substance médicamenteuse ; c'est ce qui a lieu avec les tannins, qui forment avec l'albumine des combinaisons insolubles. Dans ce cas l'albumine doit être absolument proscrite. Magnes Lahens qui a étudié comparativement l'emploi de l'albumine et celui du papier, reproche à l'albumine de laisser toujours dans le sirop un peu de matière azotée qui le trouble et le colore, et un peu de soude qui lui donne une saveur moins franche que dans le cas de la clarification au papier. En outre le sirop exige pour son obtention plus de temps, de soins, de dépenses et subit, à cause des écumes abondantes qui se produisent pendant sa clarification, un déchet considérable. Ce déchet porte parfois sur la substance médicamenteuse elle-même, puisque dans le *sirop de lactucarium* un septième du *lactucarium* est rejeté avec les écumes.

La clarification à la pâte de papier paraît de tous points préférable, et tend à devenir le mode général de clarification adopté pour les sirops.

Ce mode de clarification étant une simple filtration, il me paraît convenable de dire quelques mots sur cette opération appliquée aux sirops à cause du temps nécessaire pour l'accomplir. Tandis, en effet, que l'eau filtre avec une rapidité extrême, les solutions aqueuses de sucre concentrées filtrent avec une lenteur considérable. Cette différence essentielle est due à la grande *viscosité* dont nous avons parlé précédemment. Il est,en effet,démontré que la durée de filtration est proportionnelle à la viscosité. Les physiciens ont reconnu qu'il n'existe en réalité aucun *liquide parfait*, c'est-à-dire dans lequel aucun frottement sensible ne se produise entre les molécules roulant les unes sur les autres. Ce *frottement intérieur* ou *viscosité* est mesuré à l'aide de coefficients spéciaux, et pour la glycérine le coefficient de viscosité est environ 2000 fois plus grand que dans l'eau ordinaire (1). Si nous admettons que le sirop de sucre possède à peu près la même viscosité, on voit que la solution de 180 gr. de sucre dans 100 gr. d'eau multiplie par 2000 les frottements internes qu'éprouvent les molécules en mouvement. Rien d'étonnant alors à ce que la filtration d'un tel liquide soit si notablement ralentie. (2) Seulement, comme la rapidité de la filtration est, toutes choses égales d'ailleurs, proportionnelle aux surfaces filtrantes et à la pression, il y aura toujours avantage dans la pratique à employer des filtres profonds et très plissés ; c'est pour cela que les filtres Taylor débitent beaucoup et sont employés dans la grande industrie.

1. Voy. *Traité de Physique*, par M. Violle.
2. Pour plus de détails voy. Violle, *loc. cit.*, etc.

VI. — Embouteillage et conservation.

L'embouteillage des sirops ne présenterait par lui-même rien de particulier si l'on n'était pas obligé de prendre des précautions se rapportant à la conservation ultérieure du médicament. De là des pratiques diverses, auxquelles on procède pour la mise en flacons. Tantôt le sirop est versé *bouillant* dans les bouteilles chaudes et bien sèches à l'intérieur (procédé Mialhe) ; tantôt on le verse *refroidi* dans des bouteilles également sèches. Avant de procéder au bouchage quelques praticiens versent à la surface du sirop une petite couche d'un liquide conservateur, ou bien font brûler une allumette dans le goulot, et bouchent aussitôt.

Les bouchons dont on se sert pour les sirops sont souvent enduits de cire, de paraffine, ou même de caoutchouc, de manière à les rendre inperméables. On peut aussi goudronner le bouchon et le col de la bouteille.

Les bouteilles sont placées dans une cave bien sèche, de manière à être soustraites aux variations de température et à l'humidité. On les agite un instant afin de mélanger les couches, et surtout de restituer au sirop l'eau distillée dans le col si le sirop a été versé encore chaud.

CHAPITRE II

ALTÉRATIONS DES SIROPS

On pourrait classer les altérations des sirops en altérations spontanées, et altérations frauduleuses. Mais je crois préférable de les classer suivant la nature de l'altération subie, physique ou chimique. Parmi les altérations chimiques nous avons à faire la distinction entre les altérations d'origine purement chimique, et celles d'origine physiologique, c'est-à-dire se rapportant à l'action des ferments ou d'autres êtres vivants.

Altérations physiques des sirops.

Les sirops peuvent s'altérer dans leur constitution physique en absorbant ou en perdant de l'eau, en déposant du sucre à l'état de cristaux, en se troublant et déposant des matières diverses, ou en perdant des substances volatiles, etc.

Eau absorbée ou rejetée. — Ce n'est guère que pendant la préparation des sirops que ce genre d'accident peut se produire indépendamment de la volonté et de l'attention de l'opérateur. Lorsqu'on filtre de grandes masses de sirop bouillant en présence de l'air libre, la perte d'eau par évaporation peut être considérable et le sirop peut alors être trop cuit, c'est-à-dire trop chargé en sucre. Il est difficile

que l'effet inverse se produise jamais, car les sirops sont généralement mis en bouteilles aussitôt après leur préparation. Toutefois je dois signaler ici la possibilité de l'absorbtion d'une certaine quantité d'eau par les liqueurs riches en sucre pendant leur conservation. Si les bouteilles sont mal bouchées et placées dans un lieu humide, on constate une absorbtion sensible par l'intermédiaire du bouchon. Celui-ci est constamment humide et cède sans cesse de l'eau au sirop sous-jacent. De là le précepte de maintenir le sirop, et d'une manière générale toutes les substances médicamenteuses, dans un endroit bien sec (1).

M. de Layens a eu l'idée d'expérimenter sur le miel étendu en large surface dans un lieu un peu humide ; il a constaté une absorbtion d'eau extrêmement intense, plusieurs centaines de grammes en quelques jours.

Il ne faut pas oublier cette hygroscopicité des solutions sucrées toutes les fois qu'on sera obligé de les conserver ; car l'eau absorbée prédispose les sirops à des altérations beaucoup plus graves.

Indépendamment de ces variations de la richesse en eau qui portent sur la masse totale des sirops et des mellites, il faut tenir grand compte dans la pratique des variations qui peuvent se produire sur diverses portions de cette masse. Supposons par exemple qu'on ait versé un sirop bouillant dans des bouteilles. Une distillation se produit à la surface, et de l'eau va se condenser sur le bouchon, qu'elle imbibe, et sur les parties froides du col. Plus tard cette eau est

1. *Journal de Pharmacie*, I, 1815.

réabsorbée par la surface du sirop ; mais j'ai pu vérifier expérimentalement que c'est seulement par une diffusion extrêmement lente que l'eau ainsi séparée de la masse s'y mélange de nouveau : de sorte que le sirop saturé de sucre est surmonté d'une couche plus fluide incomplètement saturée, épaisse de quelques millimètres, et très favorable à l'établissement des fermentations et des moisissures. De là le précepte d'agiter toujours les bouteilles après refroidissement pour mélanger les diverses parties de la masse. Cette recommandation s'applique particulièrement au procédé d'embouteillage de Mialhe, et dans ce dernier cas il faut veiller avec soin à ce que les bouteilles soient sèches à l'intérieur, et chauffées ; il faut les boucher avec soin, avec des bouchons rendus imperméables par la cire, le caoutchouc, la paraffine, etc. Quant à ce fait en lui-même que la couche superficielle puisse rester longtemps riche en eau par dessus le reste plus concentré du sirop, il faut l'attribuer d'une part à ce que l'ordre des densités favorise cette disposition, et d'autre part à ce que la viscosité très grande ne permet pas à des courants mécaniques (chaleur, osmose) de s'établir pour produire le mélange. J'ai pu obtenir à 3 centimètres de distance l'envahissement de la surface décuite d'un sirop par des moisissures, et la cristallisation abondante du reste du sirop dans la région sous-jacente.

Cristallisation.— La cristallisation ne peut jamais se produire dans une liqueur, à une température donnée, que si la liqueur se trouve *sursaturée* pour cette température. Ceci ressort de la définition même de la saturation. « Si donc un sirop a été trop évaporé, le sucre, après quelque temps

se dépose en cristaux au fond des bouteilles. L'excès de sucre se sépare d'abord ; mais une fois qu'un certain nombre de cristaux se sont formés, ils agissent sur la dissolution et déterminent la cristallisation d'une nouvelle quantité de sucre. Or ce dépôt ne s'arrête pas au point de saturation du sirop, de sorte que ce dernier se trouve bientôt dans les mêmes conditions que s'il n'avait pas été assez cuit, et il éprouve des altérations identiques. »

Cette explication donnée par Soubeyran (*Traité de Pharmacie*, 1875, page 193) renferme soit une inexactitude, soit un fait inexpliqué ; car il serait absurde d'admettre un seul instant que le sirop de sucre qu'on peut obtenir normalement saturé à froid, va déposer du sucre à la même température par une attraction cristalline assez forte pour détruire la saturation de la liqueur. Mais pourtant le fait rapporté par Soubeyran est absolument positif. Du sirop préparé à la manière normale et saturé de la quantité habituelle de sucre ne cristallise pas. Mais si ce sirop a été trop concentré et qu'il cristallise, il se trouve à la fin moins saturé que le sirop normal des pharmacies. Les lois de la solubilité et les phénomènes de la sursaturation permettent de donner une explication très simple de ce phénomène, à la condition expresse d'admettre que les sirops, tels qu'on les emploie d'ordinaire, sont des *solutions sursaturées*. Du reste ce fait est rendu probable par la grande viscosité de ces solutions, viscosité qui rapproche le sucre des substances vitreuses et lui permet d'arriver jusqu'à l'état solide sans cristalliser immédiatement. C'est ce qui a lieu dans le sucre d'orge qui est donné comme exemple classique de substance amorphe,

et dont la cristallisation, quand elle s'opère, commence toujours vers l'extérieur, c'est-à-dire dans les points où peuvent arriver des cristaux qui serviront de noyaux cristallins. On sait que M. Gernez a pu sonserver pendant des années des solutions fortement sursaturées de substances diverses sans les voir cristalliser en évitant l'arrivée de cristaux isomorphes avec ceux qui tendent à se produire, et la même chose se produit sans doute pour les solutions sursaturées de sucre qu'emploie le pharmacien. La cristallisation est du reste souvent empêchée ou retardée par les substances incristallisables que contient le sirop (1).

Sous l'action du froid la solubilité du sucre diminue ; aussi la sursaturation augmente-t-elle, et le sirop a d'autant plus de tendance à cristalliser. L'inverse a lieu en été et même pendant les fortes chaleurs il est certain que la saturation devient incomplète car les sirops tendent à fermenter.

Lorsqu'on fait un sirop avec une liqueur alcoolique, il faut diminuer notablement la proportion de sucre sous peine de voir la cristallisation se produire en abondance au bout de quelque temps, à cause de la moindre solubilité du sucre dans l'aloool.

Les mellites peuvent cristalliser comme les sirops proprement dits et pour les mêmes causes. Mais la cristallisation est plus difficile, car les sucres qu'ils renferment sont moins cristallisables que le saccharose. Pourtant il peut arriver que des masses considérables de *glucose* cristallisent dans les *sirops*. Mais alors cette cristallisation répond à une altération chimique du sucre de canne : celui-ci a été inter-

1. Durin, *J. Ph.*, 1876, XXIII, 110.

verti par les acides du sirop, et, comme il est beaucoup moins soluble, la liqueur est immédiatement saturée et dépose ce sucre en abondance.

Quelle que soit la cause qui a provoqué la cristallisation, le seul remède à cet inconvénient est de redissoudre les cristaux à la température du bain-marie, en ayant soin d'ajouter un peu d'eau pour empêcher une nouvelle cristallisation.

Dépôt de substances diverses contenues dans les sirops. — Le dépôt de substances contenues dans les sirops ne peut s'accomplir que si ces substances sont devenues moins solubles que pendant la préparation. Généralement ces dépôts correspondent alors à des altérations chimiques. Mais il est à remarquer qu'ils sont relativement rares, et se produisent surtout pendant la fin de la préparation. Dans ce dernier cas, ils sont dus au refroidissement du sirop et à la solubilité moindre qui en résulte. La matière colorante peut se déposer parfois en assez grande quantité pendant la conservation des sirops acides, en même temps que se produit la cristallisation du glucose (1). D'après Deschamps, ce sont les sirops les mieux préparés, ceux pour lesquels on a pris le plus de soins, qui éprouvent cette modification.

Altérations chimiques de sirops.

Les altérations chimiques des sirops peuvent porter sur le sucre ou sur le médicament, et, le plus souvent, sur les

1. Deschamps. *Compendium*, 287.

deux à la fois. Elles peuvent être facilitées ou même provoquées par lachaleur et la lumière. Elles ont pour causes habituelles l'eau, les acides, les sels, diverses substances organiques contenues dans les sirops, les diastases et les ferments figurés. Nous allons examiner successivement le rôle de ces divers agents d'altération. Considérons d'abord l'action la mieux connue, celle des acides.

Rôle des acides dans l'altération des sirops.—Les acides minéraux ou végétaux rentrent dans un assez grand nombre de sirops. Depuis fort longtemps, on a remarqué que ces sirops, même préparés avec le plus grand soin, ont toujours, au bout d'un certain temps, une tendance à cristalliser. Parfois ils se prennent même en une masse solide, formée d'un agrégat de cristaux. Ces cristaux sont formés de glucose, et ce dernier provient de l'inversion du sucre de canne. On sait que ce dernier sucre peut être considéré comme formé de l'union d'une molécule de glucose à une molécule de lévulose avec une élimination d'une molécule d'eau. Sous l'influence des acides étendus, une action inverse se produit, c'est-à-dire qu'une molécule d'eau se fixant sur le sucre, celui-ci donne du glucose et du lévulose en égales proportions. Cette inversion est très rapide à 100° et en présence des acides étendus. Mais elle s'accomplit aussi à froid, quoique avec plus de lenteur. C'est pourquoi les sirops contenant des acides minéraux sont bientôt transformés.

Les acides organiques agissent tout aussi bien que les acides minéraux, seulement leur action est plus lente. A chaud, elle est encore assez rapide pour qu'il soit prudent

d'éviter de faire bouillir longtemps les sirops de sucs de fruits acides. A froid, l'action est très ralentie, de sorte que l'inversion se continue pendant des mois et parfois des années. Enfin, si le sirop est placé dans une glacière, l'inversion est encore plus ralentie (1). Pourtant, elle a toujours lieu avec tous les acides et rien ne peut l'entraver complètement. Elle a été reconnue non seulement dans les sirops de cerises, de groseilles, de mures, de coings, de limons, etc., dont l'acidité est bien connue, mais encore dans le sirop de tolu (par l'acide cinnamique), dans le sirop antiscorbutique (2), etc. Il n'est pas jusqu'à l'acide carbonique qui ne puisse opérer l'inversion plus ou moins rapide du sucre de canne. M. Lippmann (3) a démontré que cet acide, maintenu sous pression, peut intervertir complètement le saccharose, et M. Bourquelot (4) a complété la démonstration en opérant à la pression ordinaire et à une température peu élevée (38°).

Action de l'eau. — L'action de l'eau, considérée comme agent direct d'altération des sirops, est une question qui a été très discutée et qui ne se trouve pas encore parfaitement résolue. *A priori* il semblait que l'inversion, qui est une véritable saponification, pouvait se faire par l'eau seule comme cela a lieu pour la plupart des éthers. Toutefois la question était entourée de difficultés fort nombreuses.

1. Deschamps, *Compendium*.
2. Ed. Landrin, *J. Ph.*, III, 1881, 572.
3. Ed. von Lippmann, *Ber. d. d. Chem. Gesells*, t. XIII, p. 122 (1880).
4. Bourquelot, *Recherches sur les propriétés physiologiques du maltose*, p. 16.

Soubeyran a fait beaucoup d'expériences sur ce sujet, dont il a exposé la bibliographie (1) ; il a reconnu que l'inversion se produit sous l'influence prolongée de l'eau et de la chaleur (3 à 4 jours), mais que les alcalis la retardaient toujours. Plus tard M. Dumas écrivait dans son *Traité de chimie :*

« L'eau maintenue en ébullition pendant 15 à 20 heures suffit pour modifier le sucre qu'elle tient en dissolution. Il se convertit en glucose et en sucre incristallisable. »

En 1854 Maumené reprit la question (2) et affirma que l'eau parfaitement pure suffit à opérer la modification importante dont il est question :

« Le sucre candi le plus pur, mis en dissolution dans l'eau pure, se change peu à peu, *même à froid*, en sucre incristallisable. » En 1855 M. Béchamp reprit cette étude et aboutit d'abord aux mêmes conclusions. Mais bientôt (1858) (3) il dut modifier sa manière de voir : « L'eau froide, dit-il, ne fait pas passer le sucre de canne à l'état de sucre lévogyre. La modification, lorsqu'elle a lieu, est le résultat d'une véritable fermentation, car dans mes expériences antérieures et dans celles de M. Maumené des moisissures étaient constamment apparues. » Du reste M. Béchamp reconnut que les sels qui préviennent à froid la transformation du sucre de canne sont généralement des sels antiseptiques.

1. Soubeyran, *J. ph.*, 2e partie, 1, 1 et 89.
2. C. R. 1854. 39. *De la transformation que le sucre de canne éprouve par l'action de l'eau pure*, par Maumené.
3. *J. ph.*, XXVII, 1858, 274.

La question semblait complètement vidée et la non-inversion du sucre de canne par l'*eau froide* était partout admise, lorsqu'en 1871 (1) M. Raoult annonça que la *lumière* peut déterminer cette inversion dans les solutions de saccharose, en l'absence de tout ferment et même de l'air. En 5 mois, dans une solution de 12 gr. de sucre dans 50 gr. d'eau, il reconnut que la moitié environ du sucre de canne se trouvait transformée à la lumière, tandis que la transformation était nulle à l'obscurité. La plupart des traités de pharmacie portèrent dès lors cette indication de l'action de la lumière. Mais en 1875 Kreusler reprit les mêmes expériences qui le conduisirent à des résultats absolument négatifs. « Ni les préparations exposées à la lumière, dit-il, ni celles qui en furent privées, ne présentèrent la moindre trace de réaction à la liqueur de Fehwling. » Kreusler opérait avec des solutions à 5, 10 et 20 0/0 de sucre de canne. L'exposition à la lumière dura jusqu'à 11 mois (février 1874 à janvier 1875) et non pas 5 seulement comme dans l'expérience de Raoult. Les résultats obtenus de cette manière semblent donc plus approchés de la vérité ; d'autant plus que l'auteur put montrer la cause probable de l'erreur de Raoult en laissant pénétrer un peu d'air dans les récipients : le liquide resta parfaitement clair comme dans l'expérience de Raoult qui en avait conclu à l'absence de tout ferment. Mais au microscope on y distinguait des flocons formés de champignons microscopiques, et la liqueur renfermait une quantité notable de sucre interverti.

1. *J. ph.*, 1871, XIV, 415.
2. Kreusler, *Bericht. der deutsch. chem. gesselschaft.* 1875.

Il résulte de la série d'études que nous venons de rapporter que *les solutions froides de saccharose pur sont à peu près inaltérables, même à la lumière*. En est-il de même lorsqu'on fait agir l'action d'une température un peu élevée, celle de l'ébullition, par exemple, sur ces mêmes solutions ?

Les travaux de Biot, de Soubeyran, de Dubrunfaut, ont démontré depuis longtemps qu'il se produit alors en effet une inversion de sucre de canne. Seulement cette inversion s'amoindrit considérablement lorsqu'on rend la liqueur alcaline, et même Dubrunfaut s'appuya sur ce fait pour recommander le travail alcalin des solutions sucrées industrielles. Les travaux ultérieurs de Feltz, Aimé Girard, Péligot, Durin, etc., ont montré ce qui se passe lorsqu'on fait bouillir des solutions neutres ou même légèrement alcalines de saccharose contenant un peu de glucose. L'inversion du sucre de canne est nulle tant que la solution est alcaline (1/10000 de chaux); mais au bout de 80 à 100 heures d'un chauffage continu l'acidité apparaît et l'inversion se produit aussitôt (1). Quant à l'acidité elle-même elle provient d'une altération du glucose formé ; l'influence prolongée de la chaleur change les propriétés optiques et fermentescibles de ce sucre et l'altérant plus ou moins profondément donne des produits caramélins et des acides déterminés par M. Péligot. Ce sont ces acides qui agissant à leur tour sur le sucre de canne en accélèrent l'inversion.

Il résulterait donc des dernières recherches faites sur

1. Durin, C. R., 1876. *J. ph.*, 1879, XXIX, 413.

cette question que les solutions de saccharose ne s'altèrent sous l'influence d'une ébullition prolongée que d'une manière indirecte, et seulement par l'action d'acides nouvellement formés. L'eau elle-même n'aurait aucune action directe. Dans la pratique de la pharmacie, toutes les fois qu'on agit sur des liqueurs à peu près neutres, il est donc inutile de se préoccuper de l'action de la chaleur sur le saccharose des sirops. Au contraire, lorsqu'on agit sur des liqueurs acides (sucs de fruits) ou contenant du glucose (miel et mellites) il faut éviter l'action d'une chaleur longtemps prolongée. Car cette chaleur altère le sucre soit en l'intervertisssant si c'est du saccharose, soit en le transformant profondément si c'est du glucose.

Je ne puis abandonner cette question sans signaler ici un fait qui pourrait induire en erreur si l'on n'était prévenu. Le sucre de canne raffiné du commerce contient toujours une petite quantité de glucose. Cette légère impureté qui n'a aucun inconvénient pour l'emploi pharmaceutique, pourrait être regardée à tort comme une altération. C'est peut-être à cause d'elle qu'on a dit parfois que le saccharose pouvait réduire la liqueur de Fehwling(1). Cette assertion paraît erronée, car si l'on prépare du sucre chimiquement pur par une série de lavages à l'aclool, la solution de ce sucre dans l'eau distillée laisse la liqueur de Fehwling intacte à l'ébullition (2).

1. Feltz, C. R., 1872.
2. M. Bourquelot (communication orale).

Altérations des sirops par les sels qu'ils contiennent.

Ces altérations portent en général à la fois sur le sel et sur le sucre lui-même. Elles n'ont été étudiées que sur un petit nombre de sirops.

Sirop de perchlorure de fer. — Ce sirop est très altérable. Les modifications qu'il éprouve ont été étudiées par Dury et Comar, Cailletet (1), Defresne (2), et se rapportent essentiellement à l'inversion du sucre et à la transformation du persel de fer en protosel. Il en résulte à la fin une décoloration partielle du sirop. Au contact du saccharose, le perchlorure de fer abandonne du chlore qui attaque le sucre de canne en donnant de l'*acide chlorhydrique* et de l'*acide malique* (Chénevix, Shoobrond et Cailletet). C'est au contact de ces deux acides que se produit l'inversion du reste du sucre, et cette inversion est assez rapide pour que des cristaux de glucose tapissent bientôt le fond de la bouteille.

Le sesquiiodure de fer dans un sirop se comporte comme le perchlorure de fer et donne comme produits ultimes : de l'acide iodhydrique, de l'acide malique, du protoiodure de fer et du sucre interverti. Ceci a lieu vivement à 100°, et lentement à la température ordinaire. Quant au remède à employer, on pourrait faire, au lieu d'un sirop à base de saccharose, un sirop à base de glucose ou de miel. Car un

1. Cailletet, *Mémoires couronnés par l'Ac. de Bruxelles.*
2. Defresne. Thèse 1870.

tel sirop conserve inaltéré le perchlorure de fer qu'il contient. Mais il est plus simple en somme de ne préparer ce sirop qu'au moment du besoin, à l'aide d'une solution normale de perchlorure de fer plus ou moins concentrée et de sirop de sucre.

Sirops au bichlorure de mercure. — Ces sirops connus sous les noms de sirops de Larey, de Bellet réformé, de Saint-Ildefond, ne doivent être préparés qu'au moment du besoin, car ils sont éminemment altérables. Ils déposent du calomel, tandis que la liqueur contient de l'acide chlorhydrique, de l'acide malique (formé aux dépens du sucre) et du glucose provenant de l'inversion du saccharose par ces acides (1). Les altérations sont donc très analogues à celles que présente le sirop de perchlorure de fer. En outre, dans le sirop de Larey, le sel ammoniacal tend aussi à favoriser l'inversion du sucre de canne.

La plupart des persels donneraient des altérations analogues à celles que nous venons de rapporter.

Sirop de proto-iodure de fer. — Quoique moins altérable que les précédents, le sirop de proto-iodure de fer présente aussi des phénomènes d'altération importants à signaler ; car ce sirop est journellement employé. Ces altérations ont été étudiées par les chimistes précédemment cités (Duroy et Comar, Cailletet, Defresne) et aussi par d'autres auteurs. Quel que soit le soin que l'on ait mis à préparer le sirop d'iodure de fer, on voit bientôt la surface

1. Limousin, *Rép. pharm.* 1876, 229.

du liquide jaunir et l'altération gagner bientôt de plus en plus profondément. Si on place le sirop ainsi coloré à la lumière solaire, il redevient incolore. Avant l'insolation, le sirop précipitait abondamment en bleu par le ferro-cyanure de potassium ; après l'insolation, il ne donne plus qu'une coloration bleu-cendrée très faible. La lumière a donc transformé un sel ferrique en sel ferreux. Ceci prouve que l'iodure ferreux qu'on avait mis à l'origine dans le sirop se décompose peu à peu : il donne un sel ferrique et un sous-sel ferreux. C'est le sesquiiodure ferrique qui colore la liqueur en jaune et non pas de l'iode libre, comme on l'a cru quelquefois. En même temps, au contact du sel ferrique, le saccharose est interverti.

L'exposition à la lumière a pour résultat de reconstituer le proto-iodure de fer, d'où résulte la décoloration. Mais si on replace le sirop a la lumière diffuse, il se colore de nouveau par une action inverse de la précédente. Dans tous les cas, l'inversion marche son train, c'est-à-dire que le glucose augmente peu à peu dans le sirop.

Pour empêcher ces altérations, des moyens nombreux ont été proposés. On a recommandé l'emploi de l'hyposulfite de soude (1) ou l'acide hypophosphoreux (2) pour décolorer le sirop altéré ; mais M. Annessens s'est élevé contre cette addition qui altère les propriétés du sirop (3). Du reste, la lumière agit tout aussi bien que ces substances,

1. Mayer et Tschirner, *J. Ph.* XXIII, 71.
2. Judge, *J. Ph.* 1876, LXX, 182.
3. Annessens, *J. Ph.* 1876, LXX, 227.

puisqu'elle exalte assez les propriétés réductrices du glucose formé pour provoquer la réapparition totale de l'iodure ferreux. Des modifications plus rationnelles ont porté sur la nature du sucre ou des substances réductrices mises dans le sirop ; toutes consistent à augmenter la puissance réductrice du milieu où se trouve dissout le sel ferreux. Hornscastle a proposé de remplacer le sirop simple par du mellite additionné d'acide citrique. Vézu préfère un sirop d'iodure de fer glycériné. Enfin le Codex prescrit d'employer le sirop de gomme. Dans ce dernier cas, qui paraît en somme le procédé le plus simple et le meilleur, la gomme agit comme agent de préservation. Seulement l'inversion du sucre de canne a lieu, quoique plus lente.

Limousin a proposé de préparer un *sirop de protobromure de fer*, à peu près à la manière du sirop de protoiodure ; il conseille d'ajouter de la glycérine (3).

Sirop de sulfate de fer. — Le sulfate ferreux intervertit le saccharose en donnant un dépôt ferrugineux. Il se libère de l'acide sulfurique qui détermine l'inversion. Du reste, si l'on a la précaution d'acidifier la liqueur avec une goutte d'acide sulfurique, aucun dépôt ferrugineux ne se produit ; seulement l'inversion est accélérée. Dans un sirop fait avec du sucre interverti, le sulfate de fer est conservé intact. Guibourt prescrit de remplacer le sirop de sucre par du sirop de gomme qui paraît en effet retarder la décomposition, grâce à la gomme qu'il contient.

En résumé, les altérations que subissent les sirops contenant des sels en solution se rapportent tous à des phénomènes de réduction. D'une manière générale, le sucre de

canne y est interverti. Le meilleur remède consisterait à employer des sirops contenant de la gomme ou du glucose. Il serait peut-être utile d'employer, au lieu des sirops de ces sels, des *mellites* contenant les mêmes sels, à cause de la nature des sucres que contient le miel.

Altérations des sirops contenant des substances organiques plus ou moins définies.

Bien que ces sirops représentent la grande majorité de ceux qu'emploie le pharmacien, leurs altérations sont encore bien mal connues, et en général le rôle des substances, extractives et autres,dans ces altérations, n'est pas assez distingué du rôle des acides et du rôle des ferments. Du reste, les altérations dues à ces agents semblent analogues. Je citerai par exemple les sirops suivants.

Sirop de gomme. — La gomme suffit pour réduire peu à peu le saccharose, de sorte que c'est seulement lorsqu'il est récemment préparé qu'il se colore en jaune pâle par la potasse caustique, à l'ébullition. Plus tard, c'est une coloration brune qui se produit.

La gomme paraît en même temps modifiée dans sa constitution ; tandis, en effet, qu'une solution immédiate de gomme ne réduit pas la liqueur de Bareswil, le sirop de gomme conservé depuis un mois à froid, ou bien bouilli pendant 5 minutes, colore cette même liqueur. L'altération du sirop de gomme porte donc à la fois sur le sucre et sur la gomme (1).

1. Defresne, *loc. cit.*

Sirops contenant du tannin. — Ces sirops sont intervertis à la longue, mais l'altération est lente.

Altérations de certains sirops par des diastases. — Nous avons indiqué précédemment l'inversion que subit le sucre de canne dans les sirops de sucs de fruits, sous l'influence de l'acidité de la liqueur.

L'action inversive des acides dilués étant notablement plus rapide à chaud qu'à froid, comme l'indiquent les observations de Thinus, il semblerait naturel de préparer ces sirops par solution du sucre dans la liqueur froide. Mais Germain et Guibourt ont établi expérimentalement que le glucose se forme en abondance et cristallise presque toujours dans les sirops préparés à basse température ; tandis que les mêmes liqueurs portées à l'ébullition sont à l'abri de cet accident. Guibourt a même vu du sirop un peu trop concentré déposer du *sucre de canne*. Il déduit de ces faits que la chaleur et les acides ne sont pas les seules causes de la transformation du sucre de canne, et que le rôle principal, dans cette action chimique, appartient à un *ferment*, que la chaleur peut rendre inactif. Les auteurs du Codex de 1866 semblent avoir adopté ces conclusions, car ils font chauffer, jusqu'à l'ébullition, les sirops de sucs des fruits acides.

Altérations des sirops par des ferments et des mucédinées.

Ce genre d'altération est un des plus fréquents, et c'est contre lui que le plus grand nombre de procédés de

conservation ont été proposés. Cependant, il est assez étrange que la nature des êtres qui déterminent ces altérations et les modifications qui se produisent dans les sirops soient encore bien peu connues. C'est qu'en réalité, au point de vue pratique, le remède était plus important à connaître que le mal, et qu'en général, on peut attaquer ce dernier par des méthodes qui s'appliquent à tous les êtres vivants.

L'altération la plus habituelle des sirops n'est pas une fermentation par des levûres et autres ferments contenus dans la masse totale du liquide, mais bien une végétation superficielle de moisissures. Et encore ces dernières ne s'établissent-elles en général que si la surface du sirop est découverte pour une cause quelconque (voy. plus haut). Elles s'adressent de préférence aux sirops mucilagineux. Une fois établies à la surface, les moisissures envoient des ramifications dans les couches plus profondes du sirop et gagnent ainsi peu à peu en profondeur. Ce genre d'altération s'observe surtout dans les bouteilles incomplètement remplies.

Certains sirops semblent plus spécialement prédisposés à la *fermentation*. Ils se troublent d'abord, puis dégagent des bulles de gaz carbonique qui montent à la surface du sirop et donnent une écume plus ou moins épaisse. Il peut même arriver que le bouchon soit chassé brusquement par suite de la pression que prend le gaz au-dessus du sirop, et dans ce cas une portion du liquide peut être projetée hors de la bouteille. Ces sirops moussent par l'agitation. Ils ont acquis une odeur vineuse désagréable, leur saveur est

moindre par suite de l'inversion du sucre de canne qui se produit en même temps ; enfin leurs propriétés médicinales sont plus ou moins altérées. Si les matières organiques sont en très grande quantité, comme dans les sirops de mou de veau, de chicorée composé, de cuisinier, etc., ces matières organiques peuvent éprouver à leur tour des modifications profondes, et qui peuvent se compliquer de tous les phénomènes de la fermentation putride.

Si la fermentation est à son début, on peut *raccommoder* le sirop en chauffant au bain-marie bouillant les bouteilles aux trois quarts pleines ; ce mode d'opérer ne fait pas beaucoup varier le rapport du véhicule et du sucre (1), et il détruit le ferment. Les sirops *raccommodés* un certain nombre de fois sont susceptibles de se conserver fort longtemps (Beauné) ; mais ils sont alors trop altérés pour l'emploi pharmaceutique.

1. Deschamps, *Compendium*.

CHAPITRE III

CONSERVATION DES SIROPS

Nous avons indiqué, en même temps que les altérations des sirops par les substances chimiques, les essais faits pour y remédier. Il nous reste à parler de la manière dont on peut prévenir l'action des ferments. Un grand nombre de procédés divers ont été proposés pour empêcher la fermentation des sirops. Les uns consistent à tuer le ferment; les autres ne le tuent pas toujours, mais lui rendent la vie active impossible. La méthode d'Appert a été employée avec succès pour les sirops. Mialhe a proposé une simplification avantageuse en conseillant l'embouteillage des sirops bouillants, dans des bouteilles sèches et chaudes. On ferme avec des boutons paraffinés ou goudronés, et il ne faut pas oublier d'agiter les bouteilles après refroidissement complet, afin de mélanger l'eau condensée dans le col et sur le bouchon. Par l'un ou l'autre de ces procédés, les sirops se conservent très bien, car toute vie a été détruite à l'intérieur des récipients par l'action de la chaleur.

Dans les procédés suivants, on a employé des substances qui empêchaient les êtres vivants de se développer. Virey a conseillé d'ajouter une petite quantité d'alcool aux sirops, et M. Viel considère que cette addition donne d'excellents résultats pour les sirops éminemment fermentescibles, tels

que les sirops d'iacode, d'ipéca, de quinquina, etc. Cette addition d'alcool doit être évitée pour les sirops de gomme, de guimauve, et en général pour tous les sirops où l'alcool pourrait précipiter des principes mucilagineux ou muqueux. Deschamps d'Avallon (1) a proposé de généraliser l'emploi de l'alcool comme agent conservateur des sirops.

Cette méthode n'a pas été adoptée dans sa généralité, mais cependant il existe manifestement une tendance de plus en plus grande à introduire de l'alcool dans beaucoup de sirops ; il est vrai que souvent cette addition a surtout pour but de faciliter la dissolution des substances actives contenues dans les matières premières servant à la préparation du sirop. Diverses pharmacopées étrangères permettent l'addition de l'alcool aux sirops dans le seul but d'assurer leur conservation. La pharmacopée belge admet une addition de 3 0/0.

Quelques auteurs ont proposé d'ajouter de la glycérine aux sirops. M. Guichard (2) a même proposé la suppression radicale des sirops et leur remplacement par la glycérine ; cette substitution serait surtout utile, d'après l'auteur, pour les sirops d'un usage courant et éminemment fermentescibles, tels que les sirops de chicorée et d'Ipécacuanha.

Je ne puis que citer les méthodes qui consistent à verser un peu d'huile, d'alcool, de sucre en poudre, en sirop de gomme, de sufite de soude, etc., à la surface du sirop. Ces méthodes ont cela de commun qu'elles tendent à fer-

1. Deschamps, *Compendium de ph.*
2. *Rép. pharm.*, 1873.

mer la voie principale par où débute l'altération, c'est-à-dire de rendre *la surface* plus ou moins complètement impropre à la vie des ferments et des moisissures. C'est de cette manière qu'agit le gaz sulfureux provenant d'une allumette que l'on fait brûler dans le col avant de boucher la bouteille.

M. Lachambre, de Dieppe, a indiqué (1) un procédé très simple, et, dit-il, très certain, pour conserver les sirops. Il consiste à tenir couchées quelques heures les bouteilles de sirop de manière à bien imprégner les bouchons du liquide sucré et à les redresser ensuite. Deschamps (2) recommande aussi d'agiter les bouteilles contenant les sirops, deux fois par mois et prétend que l'on empêche ainsi d'une manière à peu près complète les altérations par les moisissures ou les ferments : « Je puis recommander ce procédé, dit-il, en toute confiance. » Il peut sembler au premier abord qu'une manipulation si simple ne peut avoir aucun effet réel sur la conservation du sirop. Mais, lorsqu'on réfléchit que c'est *par la surface* que les altérations commencent toujours, et que l'agitation noie dans la masse du sirop les moisissures qui tendraient à se développer, on est porté à penser que ces procédés si simples ont plus de valeur qu'on ne pourrait croire au premier abord. Car le sucre a par lui-même un rôle conservateur dont nous allons nous occuper maintenant, et ce rôle spécial constitue l'une des propriétés les plus précieuses que possèdent les sirops comme médicaments.

1. *Un. pharm.*, III, 74.
2. Deschamps, *Compendium*.

Rôle conservateur du sucre dans les sirops.

Il pourra sembler étrange de venir parler du rôle conservateur du sucre des sirops et des mellites, à la suite des altérations que nous venons de signaler précédemment. Mais ce rôle existe, comme je l'ai signalé au commencement de ce travail, et si parfois la conservation n'est pas absolument complète, elle est dans la plupart des cas si satisfaisante que c'est, en grande partie, à cette conservation même des sirops et des substances médicamenteuses qu'ils contiennent, que cette forme pharmaceutique doit d'être si communément employée. Pourtant il est notoire que de l'eau ordinaire, inaltérable par les agents de fermentation, sera le siège d'une fermentation très active si elle est additionnée d'une petite proportion de sucre. Le sucre est l'aliment principal du ferment. Comment se fait-il dès lors qu'en augmentant la quantité d'aliment qu'on lui donne, celui-ci, loin de se développer avec plus de vigueur, se trouve absolument paralysé dans ses fonctions ?

Il est à remarquer en effet que la solution de sucre ne tue pas le ferment, comme le fait l'alcool, par exemple, qui lui aussi arrête les fermentations quand on l'ajoute en quantité trop grande ; la vie est seulement suspendue par l'excès de sucre, et dès qu'on étend la liqueur avec de l'eau elle reprend avec une grande activité.

J'ai cherché d'abord la réponse à cette question dans les divers ouvrages traitant de questions pharmaceutiques. Mais dans tous ceux que j'ai pu consulter j'ai trouvé que les au-

teurs se bornaient à constater le fait sans chercher à l'expliquer. En réfléchissant alors aux puissantes propriété osmotiques du sucre j'ai pensé qu'il fallait chercher dans ce sens la cause véritable de l'influence antiseptique des solutions très chargées de sucre ; ces solutions agiraient comme des déshydratants puissants, et en privant d'eau les organismes causant l'altération du sucre, empêcheraient cette altération elle-même. Les travaux faits pendant ces dernières années sont en effet absolument d'accord avec ces prévisions théoriques, et leur donnent une démonstration absolue. Cette question n'ayant, à ma connaissance, jamais été traitée au point de vue des sirops qu'emploie le pharmacien, je me permettrai de lui donner quelques développements. Je vais montrer dans ce qui suit :

1° Qu'une certaine quantité d'eau est absolument nécessaire aux ferments comme à tout ce qui vit, pour accomplir leurs fonctions.

2° Que le sucre et les solutions fortement sucrées peuvent attirer par osmose l'eau contenue dans les ferments et les dessécher en partie.

3° Que dans ces conditions la nutrition et la multiplication sont plus ou moins complètement suspendues.

1° *Nécessité d'une certaine quantité d'eau.* — Il est à peine besoin d'exprimer cette notion générale que les êtres vivants ont tous besoin pour vivre d'une quantité d'eau plus ou moins grande. Car la dessication est un des moyens les plus communément employés pour la conservation des substances pharmaceutiques (plantes diverses) ou alimentaires (conserves de viande séchée, de légumes secs, etc.). C'est à

l'impossibilité de la vie sur les substances organiques parfaitement desséchées, que certains caveaux particulièrement secs doivent la propriété curieuse de *momifier* les cadavres. Le lait, l'albumine, les extraits divers se conservent parfaitement si on les prive d'eau en proportion suffisante, etc., etc.

On sait aussi que les moisissures ne se développent que dans les lieux *humides* ; et qu'il suffit de la dessication à l'air libre pour suspendre l'activité d'un grand nombre d'êtres (anguillules, rotateurs, etc. ; graines de plantes, spores, etc. ; certaines espèces de plantes entières, telles que les selaginelles, le cétérach, etc.). Les exemples abondent. Pourtant dans certains cas il semble que la vie puisse exister dans un milieu absolument dépourvu d'humidité, par exemple dans l'huile. Mais la végétation des mycéliums qu'y a observé M. Van Tieghem (1) a toujours *débuté*, à partir de la spore, par un certain degré d'humidité extérieure ; et plus tard elle peut en effet, continuer sous l'huile, mais en *fabriquant de l'eau* aux dépens de celle ci comme il est facile de s'en assurer par l'observation directe.

2° *Action déshydratante des solutions sucrées.* — L'eau est nécessaire à la vie. Nous allons montrer maintenant que les solutions sucrées sont déshydratantes même pour les êtres vivants, et que par suite elles doivent suspendre plus ou moins la vie active.

Une ancienne expérience de Dœbereimer, professeur à Iéna (2) est bien instructive à ce sujet. Il reconnut d'abord

1. Voy. *Bulletin soc. Bot.*

2. *Journal de Chimie* de Schweigger, tome XII. Voy. aussi *Journ. de Pharm.*, I, 1815.

que l'alcool ôte définitivement à la levûre ses propriétés fermentescibles, « par décomposition » dit-il. Ensuite il s'exprime ainsi : « Je triturai une demi-once de levûre lavée à grande eau et bien exprimée, avec une once de sucre en poudre. Un nouveau phénomène se présenta : le sucre tomba subitement en déliquescence, la levûre parut se dissoudre et donna une liqueur sirupeuse homogène presque transparente. Ce sirop, conservé pendant quatre mois, n'a subi aucun changement. On ne peut pas le réduire à siccité par une légère chaleur. On peut le mêler avec un tiers ou un quart d'eau sans qu'il se décompose ; mais une plus grande quantité d'eau le rend laiteux et en sépare la levûre qui était « dissoute ». Dans cet état il subit la fermentation vineuse.

La levûre, desséchée au point d'être friable entre les doigts possède encore la propriété de liquéfier le sucre par la trituration ». Dœbereimer, d'accord avec les idées qui régnaient à son époque, admettait que la poudre de levûre était un *hydrate* qui possède la propriété de se combiner avec le sucre pour former avec lui une masse de consistance de miel ; celle-ci ne subit pas la fermentation quand elle n'est pas étendue d'une quantité d'eau suffisante.

Il est certain en tous cas que la levûre a dû céder de l'eau au sucre, et même lui en céder beaucoup, puisqu'elle a pu en liquéfier le double de son poids. J'ai répété cette expérience et je l'ai trouvée parfaitement exacte. Ensuite, ayant examiné la levûre au microscope avant et après l'action du sucre, j'ai trouvé que les aspects sont très différents. Dans le premier cas la levûre possède une forme arrondie,et con-

tient une ou plusieurs grosses vacuoles. Dans le deuxième cas chaque cellule est déformée et considérablement ratatinée, sans vacuole distincte à l'intérieur. La seule cause à laquelle on puisse attribuer ces modifications est évidemment la grande puissance osmotique du sucre en solution concentrée : le sucre se trouvant à l'extérieur a attiré l'eau dans le même sens,et du même coup a deshydraté la levûre, l'a en quelque sorte *desséchée* ; et cela de telle sorte que la vie active de la levûre s'est trouvée complètement suspendue, comme le manifeste l'arrêt complet de toute fermentation. Les observations que je viens de citer suffiraient certainement pour étayer nos convictions sur le sujet qui nous occupe. Mais pour ceux qui posséderaient encore quelques doutes, je citerai les expériences de Wiesner qui se rapportent directement au sujet qui nous occupe :

Influence de l'eau (sur la fermentation alcoolique) (1).

« Wiessner est arrivé à quelques résultats intéressants en étudiant les relations réciproques qui s'établissent, par voie d'endosmose, entre la levûre et le liquide où elle baigne. D'après lui, les cellules de levûre, pour produire la fermentation, doivent renfermer une quantité minimum d'eau comprise entre 40 et 80 p. 100 suivant la nature et la constitution du liquide fermentescible. Plus ce liquide est sucré, moins il reste d'eau dans la levûre. Dans une liqueur très concentrée,la levûre ne contient guère que 25 p. 100 d'eau.

1. *Encyclopédie chimique*, Duclaux : *Chimie biologique*, tome IX, p. 359, 1883.

Du moins, de la levûre à ce taux d'humidité ne subit aucun changement apparent quand on l'introduit dans un sirop de sucre.

La mort n'arrive que lorsque la teneur en eau tombe au-dessous de 13 p. 100, et elle est précédée de certains phénomènes que révèle l'examen microscopique. A l'état normal, les cellules un peu vieilles contiennent de 1 à 3 vacuoles bien limitées. Si on leur enlève de l'eau,en les chauffant fort ou vite, ou en ajoutant de l'alcool, du sirop de sucre, ou des solutions concentrées de sel, les vacuoles disparaissent, le protoplasma devient granuleux, se contracte et se sépare de l'enveloppe extérieure. Les cellules très jeunes, qui ne présentent de vacuoles que lorsqu'elles se sont formées dans une solution de sucre à plus de 8 p. 100, montrent la même contraction du protoplasma. Sous cet état toutes les cellules sont mortes. Si l'on a enlevé l'eau plus graduellement, quel que soit le moyen employé pour cela, la levûre passe par un état intermédiaire, sous lequel ses vacuoles ont disparu, le protoplasma s'est concentré, et les cellules sont devenues un peu plus petites. A cet état, la levûre n'est pas morte, mais elle ne peut produire une fermentation que dans un liquide où elle peut reprendre ses vacuoles.

L'activité de la fermentation produite par les cellules dépend de leur richesse en eau. Elle est nulle dans les liqueurs concentrées. »

Tout ceci est assez clair et n'a besoin d'aucun commentaire.

3. *Arrêt de l'activité vitale.* — Quand au *mécanisme*

même par lequel l'exosmose de l'eau contenue dans la levure provoque l'arrêt de son activité, sous l'influence d'un sirop concentré par exemple, il est assez difficile de le déterminer. Il est bien probable que la *turgescence* cessant complètement à l'intérieur de la cellule, ou même devenant négative, la plupart des fonctions du végétal se trouvent suspendues. Les expériences de Mandl (1), de Paul Bert et de Kreusler (2) soit sur les animaux, soit sur les plantes, sont absolument d'accord avec cette hypothèse. Les expériences de de Vries prouvent aussi que, la turgescence étant détruite, toute croissance est aussitôt arrêtée. Mais il est probable que d'autres phénomènes mal déterminés se produisent encore dans le protoplasma deshydraté par l'exosmose. Car la diminution de l'activité vitale suit exactement la diminution de la proportion d'eau mise à la disposition de la plante. Raulin a vu, en effet, en cultivant des mucédinées (3), que « tant que le poids de l'eau n'atteint pas quatre fois le poids total des éléments solides, le poids de la récolte reste faible, et la fructification n'apparaît pas. Quand on amène le poids de l'eau à huit fois le poids des éléments solides, la récolte augmente et les spores se forment, mais avec beaucoup de lenteur. Enfin, à partir d'un poids d'eau égal à douze fois le poids des matériaux solides,

1. Mandl, C. R., t. L, 1860.

2. Kreusler, *Ann. agronomiques*, t. XIV, 70 (1888) et auparavant t. XII, 482.

3. *Encyclopédie chimique*. — Duclaux. *Chimie biologique*, p. 212, 1883, X.

la mucédinée se développe régulièrement, et le poids de la récolte devient à peu près constant dans des vases d'égale profondeur, quelle que soit la quantité d'eau du milieu, pourvu que les autres éléments restent invariables. »

Ainsi, pour le cas spécial qui nous occupe, la *conservation des sirops est due essentiellement à leur grande puissance osmotique.* Ce sont des milieux dans lesquels les substances altérables et les ferments qui tendraient à les altérer subissent simultanément une *dessication* plus ou moins profonde.

Du reste, il n'est pas nécessaire que l'agent d'altération soit un être vivant : il existe des réactions purement chimiques qui subissent le même arrêt de la part du sirop, parce que ces réactions ne peuvent se faire qu'en présence de l'eau. C'est ce qui a lieu par exemple dans la production des essences sulfurées des crucifères.

Lorsqu'on pile du raifort dans un mortier, la quantité d'eau naturellement contenue dans la plante est assez grande pour déterminer la réaction, et une odeur extrêmement vive se développe aussitôt. Mais si, comme l'indique M. Dorvault pour le sirop antiscorbutique préparé à froid (1), on pile le raifort avec du suc, l'odeur est très faible. Dorvault attribue du reste cette action du sucre à son avidité pour l'eau, et il en donne la preuve en montrant que l'essence se développe abondamment avec son odeur pénétrante dès que l'on étend d'eau la solution sirupeuse.

Nous avions indiqué au début de ce travail les conditions

que doit remplir un bon médicament, et nous avions montré que les sirops remplissent d'une manière très satisfaisante ces conditions. Il serait difficile en effet de trouver une forme médicamenteuse plus parfaite, car il est rare de trouver réunis à la fois les conditions d'un dosage exact, d'un goût agréable, d'une préparation facile et d'une conservation assez grande pour satisfaire complètement à la plupart des besoins de la pharmacie. C'est parce que les sirops remplissent à un haut degré toutes ces conditions, qu'ils resteront dans la pharmacie l'une des formes les plus précieuses que possède la thérapeutique.

Une puissante action osmotique, telle est donc la cause véritable qui a placé les sirops, c'est-à-dire les solutions très concentrées de sucre, parmi les liquides conservateurs de substances altérables. Il est vraiment intéressant de voir que la dessication, si communément employée pour la conservation des matières premières dont se sert le pharmacien, c'est-à-dire des drogues simples, est encore le mode réel par lequel les substances actives et très altérables retirées de ces drogues simples sont conservées pour l'usage immédiat. Tous les saccharolés agissent de la même manière, et non-seulement eux, mais encore l'alcool des teintures et le sel des conserves alimentaires. La dessication est le grand moyen de conservation, le moyen le plus général et le plus parfait après la destruction directe de l'agent d'altération par la chaleur ou les antiseptiques.

Paris. — Imprimerie des Écoles, Henri JOUVE, 23, rue Racine.



Imprimerie des Ecoles, Henri JOUVE, 23, Rue Racine, Paris